

**Clinical Trial Report - 16**  
**Study ID- LAI115428**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Tablet, quality control</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom  <b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b> Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Randomized, Open Label Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects  Study LAI115428
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from [10May2012] – [27November2013]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 40 actual: 32
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<b>Primary:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>To investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of GSK1265744 LA (744 LA) following each intramuscular or subcutaneous dose in healthy subjects.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• To investigate the safety, tolerability, and PKs of TMC278 LA intramuscular doses when given in combination with 744 LA intramuscular doses in healthy subjects.</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To investigate the safety, tolerability, and PKs of oral GSK1265744 (744) in healthy subjects.</li> <li>• To examine dose proportionality of 744 LA PK parameters following each intramuscular dose administration.</li> <li>• To examine relative exposure of 744 LA PK parameters following intramuscular dose administration vs subcutaneous at 200 mg 744 LA alone</li> <li>• To explore concentration-effect relationships for various safety parameters, if appropriate.</li> <li>• Comparison of TMC278 LA PK parameters across 744 LA Cohorts.</li> </ul>
11. Clinical trial design	<p>This was a Phase 1, randomized, open-label study to investigate the safety, tolerability and PKs of repeat dose administration of long-acting 744 LA intramuscular (IM) and subcutaneous (SC) injections in healthy adult subjects. Subjects were randomized to three once-monthly IM or SC dosing cohorts or to a single once-quarterly IM dosing cohort. Subjects in the once-monthly dosing cohorts received either 744 LA alone for 3 months (cohort 1) or 744 LA alone for 2 months and then in combination with TMC278 LA for an additional 2 months (cohort 2 and 3). Subjects in the once-quarterly dosing cohort received 2 doses of 744 LA alone (cohort 4). This study consisted of a screening visit, an oral 744 run-in period, a treatment period and follow-up evaluations for 52 weeks following the final injection.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Male or female between 18 and 64 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent and with a body weight <math>\geq 50</math> kg for men and <math>\geq 45</math> kg for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m<sup>2</sup> (inclusive) were included in the study.</p>

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number
744	30 mg/Tablet/Oral	Once Daily	121356400
744 LA	200mg/mL/Injectable suspension/IM/SC	Monthly/Quarterly	111279643 111301938 121354338
TMC278	300mg/mL/Injectable suspension/IM	Monthly	122366909 (Supplier's Lot # 11106/G001)

A description of each regimen was provided in the table below:

**Monthly Dosing:**

Cohort	Lead-in Day-21 to -8	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4
1	Oral 744 30mg q24h X 14 days	744 LA 800mg IM (2X400mg split LD)	744 LA 200mg SC	744 LA 200mg SC	744 LA 200mg SC
2			744 LA 200mg IM	744 LA 200mg IM + TMC278 LA 1200mg IM split LD <sup>1</sup>	744 LA 200mg IM + TMC278 LA 900mg IM
3			744 LA 400mg IM	744 LA 400mg IM + TMC278 LA 1200mg IM split LD <sup>1</sup>	744 LA 400mg IM + TMC278 LA 600mg IM

1. TMC278 LA 1200mg loading dose was split into 2 X 600mg doses. One 600mg dose given with the 744 LA dose and the second one hour after the first dose.

**Quarterly Dosing:**

Cohort	Lead-in Period Day -21 to -8	Quarter 1 and 2
4	Oral 744 30mg q24h X 14 days	744 LA 800mg IM (2X400mg split)

14. Reference product, dose, mode of administration and strength

TMC278, see Table above in Item #13

15. Concomitant therapy

Permitted medications: Concomitant medications (prescription and non-prescription) were administered only as medically necessary during the study (except for prohibited medications)

	<p>described in Protocol Section 9.2). All concomitant medications, blood products, and vaccines taken during the study were recorded in the eCRF with dates of administration.</p> <p>Oral formulations of 744 were administered 4 hours before or 6 hours after taking antacid products containing divalent cations (e.g., aluminium and magnesium), and 4 hours before or 12 hours after H<sub>2</sub>-antagonists. Concurrent administration of multivitamins with oral 744 was acceptable.</p> <p>Oral or topical hormonal contraceptives were acceptable if the subject agreed to use a double barrier method along with the hormonal contraceptive, condom and occlusive cap (diaphragm or cervical/vault caps) plus spermicidal agent (foam/gel/film/cream/suppository). Injectable contraceptives were not permitted.</p>
<p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p>	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 LA PK parameters following single and repeat dose intramuscular or subcutaneous administration: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (AUC(0-τ)), maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), time to maximum observed concentration (t<sub>max</sub>), concentration at the end of the dosing interval (C<sub>τ</sub>).</li> <li>• 744 PK parameters following repeat dose oral administration: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (AUC(0-τ)), maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), time to maximum observed concentration (t<sub>max</sub>), concentration at the end of the dosing interval (C<sub>τ</sub>).</li> <li>• TMC278 LA PK parameters following single and repeat dose intramuscular administration: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (AUC(0-τ)), maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), time to maximum observed concentration (t<sub>max</sub>), concentration at the end of the dosing interval (C<sub>τ</sub>).</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 LA and TMC278 LA PK parameters: apparent clearance (CL/F<sub>LA</sub>) following single and repeat dose administration.</li> <li>• 744 LA AUC(0-τ), C<sub>max</sub>, and C<sub>τ</sub> following each dose administration at different doses</li> </ul>

	<p>for the assessment of dose proportionality and relative exposure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apparent terminal phase half-life for LA administration (<math>t_{1/2}</math>), <math>\lambda_z</math> as a measure of absorption rate constant (<math>\lambda_z</math>) if data allow.</li> <li>• TMC278 LA AUC(0-<math>\tau</math>), <math>C_{max}</math>, and <math>C_{\tau}</math> in cohort 2 and 3.</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 LA safety and tolerability parameters including adverse events (AEs), clinical laboratory, ECGs, and vital sign assessments.</li> <li>• TMC278 LA safety and tolerability parameters including AEs, clinical laboratory, ECGs, and vital sign assessments.</li> </ul> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 oral safety and tolerability parameters including AEs, clinical laboratory, ECGs, and vital sign assessments.</li> </ul>
18. Statistical methods	<p>The primary objectives of this study were to investigate the safety, tolerability, and PKs of repeat doses of 744 LA or in combination for TMC278 LA. No formal statistical hypotheses was to be tested. Where appropriate, an estimation approach was taken, and point estimates and confidence intervals (CI) were constructed.</p> <p>Plasma GSK1265744 and TMC278 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 5.2 or higher. From the plasma concentration-time data, the following PK parameters following repeat dose intramuscular or subcutaneous administration were estimated for each dose in the monthly or quarterly regimen: area under the plasma concentration time curve from time zero to the end of the dosing interval (AUC(0-<math>\tau</math>)), maximum observed concentration (<math>C_{max}</math>), time to maximum observed concentration (<math>t_{max}</math>), concentration at the end of the dosing interval (<math>C_{\tau}</math>), and apparent clearance after extravascular administration (<math>CL/F</math>). Other parameters including the apparent terminal phase elimination rate constant (<math>\lambda_z</math>) and apparent terminal phase half-life (<math>t_{1/2}</math>) were determined. PK data were presented in graphical and/or tabular form and summarized descriptively.</p>

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	Oral lead-in period (N=47)	Cohort 1 (n=10)	Cohort2 (n=10)	Cohort3 (n=10)	Cohort4 (n=10)
Age in Years, Mean (SD)	39.5 (13.85)	39.6 (12.96)	36.5 (13.74)	43.0 (14.02)	42.4 (15.79)
Sex, n (%)					
Female:	17 (36)	4 (40)	4 (40)	4 (40)	4 (40)
Male:	30 (64)	6 (60)	6 (60)	6 (60)	6 (60)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mean (SD)	26.13 (2.86)	28.11 (2.96)	24.41 (3.03)	26.84 (2.47)	25.26 (2.23)
Height (cm), Mean (SD)	173.8 (8.58)	175.8 (6.41)	174.3 (9.74)	171.6 (9.26)	172.3 (9.44)
Weight (kg), Mean (SD)	79.18 (11.94)	87.19 (11.89)	74.49 (13.66)	79.02 (9.46)	75.07 (9.74)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino:	4 (9)	0	1 (10)	2 (20)	0
Not Hispanic or Latino:	43 (91)	10 (100)	9 (90)	8 (80)	10 (100)
Race, n (%)					
African American/African Heritage	10 (21)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	3 (30)
Asian – East Asian Heritage	1 (2)	0	0	0	1 (10)
White – White/Caucasian/European Heritage	35 (74)	7 (70)	9 (90)	9 (90)	5 (50)
Mixed Race	1 (2)	0	0	0	1 (10)

20. PK results

Individual plasma 744 PK parameters following oral, IM, and SC dose administration are listed and are summarized by treatment. Selected PK parameters summarized by treatment are also presented in the table below. Given the relatively short 28-day dosing interval for monthly dosing cohorts (Cohorts 1 to 3) relative to apparent half-life estimates, data were insufficient to report 744 LA  $\lambda_z$  and apparent  $t_{1/2}$  for any subjects following the 800 mg IM loading dose and all but one subject following Dose 2 or 3. These parameters were reportable more frequently following Dose 4 of the monthly regimens, where PK sampling was continued beyond the 28-day dosing interval, and following both doses of the 800 mg IM quarterly regimen (Cohort 4).

Summary of Plasma 744 LA PK Parameters Following Repeat Oral, IM and SC Dose Administration<sup>1</sup>

Treatment	n	AUC(0- $\tau$ ) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	CL/F (L/hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	C <sub><math>\tau</math></sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\lambda$ -z (1/day)	t <sub>1/2</sub> (day)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (day)
744 30mg oral QD Lead-in	43	147 (27)	0.20 (27)	8.30 (26)	4.87 (30)	ND	ND	2.00 (1.0-8.0)
744 LA 800mg IM LD Overall Cohorts 1-3	30	1178 (63)	0.42 <sup>3</sup> (46)	2.50 (80)	1.76 (47)	ND	ND	13.00 (6.0- 28.0)
<b>Cohort 1</b>								
800mg IM LD	10	1051 (57)	0.35 <sup>4</sup> (63)	2.11 (76)	1.72 (51)	ND	ND	20.00 (6.0- 28.0)
200mg SC D2	10	1304 (27)	0.13 <sup>5</sup> (16)	2.22 (30)	1.90 (25)	ND	ND	16.50 (6.0- 28.0)
200mg SC D3	10	1315 (19)	0.15 <sup>6</sup> (16)	2.21 (20)	1.77 (16)	ND	ND	6.00 (0.0- 20.0)
200mg SC D4	10	1244 (23)	0.16 (24)	2.11 (21)	1.66 (31)	0.01 <sup>7</sup> (42)	46.6 <sup>7</sup> (11)	6.00 (2.0- 13.0)
200mgSC Overall	30	1287 (23)	0.15 <sup>8</sup> (21)	2.18 (23)	1.77 (24)	0.01 <sup>7</sup> (42)	46.6 <sup>7</sup> (11)	6.00 (0.0- 28.0)
<b>Cohort 2</b>								
800mg IM LD	10	1244 (77)	0.38 <sup>7</sup> (25)	2.70 (99)	1.78 (54)	ND	ND	13.00 (6.0- 28.0)
200mg IM D2	9	1348 (39)	0.13 <sup>9</sup> (29)	2.68 (45)	1.71 (25)	0.03 <sup>11</sup>	21.8 <sup>11</sup>	6.00 (2.0- 28.0)
200mg IM + TMC1200mg IM LD	9	1365 (17)	0.15 <sup>12</sup> (16)	2.53 (20)	1.64 (36)	ND	ND	6.00 (2.0- 28.0)
200mg IM + TMC900mg IM	9	1242 (39)	0.16 (39)	2.15 (31)	1.61 (64)	0.02 <sup>12</sup> (30)	46.6 <sup>12</sup> (26)	6.00 (2.0- 27.0)
<b>Cohort 3</b>								
800mg IM LD	10	1252 (61)	0.48 <sup>9</sup> (57)	2.74 (72)	1.78 (41)	ND	ND	6.00 (6.0- 28.0)
400mg IM D2	10	2010 (31)	0.16 <sup>9</sup> (12)	3.79 (40)	2.60 (24)	ND	ND	6.01 (2.0- 28.0)

400mg IM + TMC1200mg IM LD	10	2182 (28)	0.19 <sup>6</sup> (32)	4.03 (40)	2.69 (28)	ND	ND	6.00 (2.0-28.0)
400mg IM + TMC600mg IM	10	2473 (26)	0.16 (26)	4.41 (31)	3.27 (27)	0.02 <sup>9</sup> (30)	30.5 <sup>9</sup> (37)	6.00 (2.0-13.1)
<b>Cohort 4</b>								
800mg IM Q1	10	2917 (53)	0.27 <sup>6</sup> (61)	2.70 (99)	0.74 (97)	0.03 <sup>12</sup> (39)	23.9 <sup>12</sup> (40)	16.50 (2.0-83.0)
800mg IM Q2	9	4468 (52)	0.18 (53)	3.31 (59)	1.10 (140)	0.02 <sup>7</sup> (77)	26.8 <sup>7</sup> (62)	15.00 (6.0-42.0)
800mg IM Q1, Q2 Overall	19	3570 (57)	0.21 <sup>13</sup> (59)	2.97 (79)	0.89 (116)	0.03 <sup>14</sup> (55)	24.9 <sup>14</sup> (47)	15.00 (2.0-83.0)

ND = none determined

1 geometric mean (CV%)

2 median (range)

<sup>3</sup>n=12; <sup>4</sup>n=2; <sup>5</sup>n=3; <sup>6</sup>n=7; <sup>7</sup>n=4; <sup>8</sup>n=20; <sup>9</sup>n=6; <sup>10</sup>n=10; <sup>11</sup>n=1; <sup>12</sup>n=5; <sup>13</sup>n=16; <sup>14</sup>n=9

Individual plasma TMC278 PK parameters following IM administration are listed and are summarized by treatment. Selected PK parameters summarized by treatment are also presented in the table below. Similar to 744, data were insufficient to report TMC278  $\lambda_z$  and t<sub>1/2</sub> for most subjects following the 1200 mg IM loading dose (TMC278 Dose 1). These parameters were reportable more frequently following TMC278 Dose 2 of the monthly regimens where PK sampling continued beyond the 28-day dosing interval.

**Summary of Plasma TMC278 PK Parameters Following Repeat IM Dose Administration <sup>1</sup>**

Treatment	n	AUC(0- $\tau$ ) (ng.h/mL)	CL/F (L/hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub><math>\tau</math></sub> (ng/mL)	$\lambda$ -z (1/day)	t <sub>1/2</sub> (day)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (day)
<b>Cohort 2</b>								
GSK744 LA 200mg IM + TMC1200mg IM LD	9	52762 (51)	25.9 <sup>3</sup> (50)	109 (53)	61.6 (64)	0.05 <sup>4</sup>	13.9 <sup>4</sup> (11)	6.00 (1.8-20.0)
GSK744 LA 200mg IM +	9	74420 (35)	12.1 (35)	168 (37)	79.1 (44)	0.02 <sup>5</sup>	36.0 <sup>5</sup> (21)	6.00 (2.0-13.0)



	TMC900mg IM								
	<b>Cohort 3</b>								
	GSK744 LA 400mg IM + TMC1200mg IM LD	10	52703 (29)	22.3 <sup>6</sup> (31)	108 (30)	64.0 (34)	ND	ND	6.00 (2.0- 28.0)
	GSK744 LA 400mg IM + TMC600mg IM	10	63656 (34)	9.43 (34)	126 (32)	78.9 (39)	0.02 <sup>6</sup> (29)	41.9 <sup>6</sup> (20)	9.50 (2.0- 27.0)
	ND = none determined <sup>1</sup> geometric mean (CV%) <sup>2</sup> median (range) <sup>3</sup> n=7; <sup>4</sup> n=2; <sup>5</sup> n=5; <sup>6</sup> n=6								
21. Safety results	All subjects in the 4 cohorts (Cohort 1, 2, 3 and 4) with LA injections had at least one AE and the most frequent AEs were injection site reactions (ISR) in all cohorts. All AEs by treatment with 744 alone and all AEs by treatment with 744 LA and with TMC278 LA were summarised.								

**Summary of All AEs by Cohort (SOC Class)**

Number of Subjects with AE n(%) (SOC Class)	Cohort 1 (n=10)	Cohort 2 (n=10)	Cohort 3 (n=10)	Cohort 4 (n=10)
<b>Number of Subjects with any AE (SOC Class)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>10 (100)</b>
General disorders and administration site conditions	10 (100)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
Infections and infestations	4 (40)	5 (50)	6 (60)	4 (40)
Nervous system disorders	4 (40)	5 (50)	5 (50)	2 (20)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (20)	5 (50)	2 (20)	6 (60)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (40)	1 (10)	3 (30)	3 (30)
Gastrointestinal disorders	1 (10)	2 (20)	3 (30)	5 (50)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (20)	1 (10)	2 (20)	4 (40)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (10)	0	5 (50)	2 (20)
Reproductive system and breast disorders	0	2 (20)	0	2 (20)
Investigations	0	0	3 (30)	0
Renal and urinary disorders	0	0	2 (20)	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	2 (20)	0
Psychiatric disorders	2 (20)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	1 (10)	0	0	0
Vascular disorders	0	1 (10)	0	0

Cohort 1= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Month 1), 744LA 200mg SC (one dose each month 2, 3 and 4).

Cohort 2= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Month 1), 744 LA 200mg IM (Month 2) 744 LA 200mg IM + TMC278 LA 1200mg IM split LD (Month 3), 744 LA 200mg IM + TMC278 LA 900mg IM (Month 3).

Cohort 3= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Month 1), 744 LA 400mg IM (Month 2), 744 LA 4 400mg IM + TMC278 LA 1200mg IM split LD (Month 3), 744 LA 400mg IM + TMC278 LA 600mg IM (Month 3).

Cohort 4= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Quarter 1 and 2).

**Injection Site Reactions:** The most commonly reported injection site reaction after receipt of 744 LA and IM TMC278 LA was pain, at 71% and 82% incidence, followed by less frequently observed erythema, warmth and nodules. The top 3 injection site reactions for SC 744 LA were injection site erythema, pain, and nodule, which occurred at similar rates.

The duration of the top 3 ISR events for 744 IM, 744 SC and TMC278 IM are presented in the below table. The median duration values for pain and erythema were generally of shorter duration lasting ≤8 days while nodules had longer durations and were present for multiple

months in subjects.

**Summary of Duration (Days) for the Top 3 744 LA and TMC278 LA ISR Events by Treatment and Injection Location**

ISR Event	744 LA IM (n=122)	744 LA SC (n=76)	TMC278 IM (n=42)
Injection site pain	5 (1-32)	6.5 (3-14)	4 (1-10)
Injection site erythema	4 (1-31)	8 (1-33)	5 (5-5)
Injection site nodule	23 (5-71)	64.5 (5-198)	56 (24-65)

Data reported in days as median (range)

When described by cohort, ISRs were the most commonly observed AEs. The most frequently described ISR related AE was injection site pain followed by erythema, warmth, nodule, induration, pruritus, swelling and discoloration. Cohort 1, where a single 744 LA IM 800 mg injection was followed by three monthly SC injections of 744 LA, had a higher rate of erythema, warmth, nodule, induration, and pruritis, relative to Cohort 2, 3, and 4, where only IM doses were administered. The relative rates of ISR did not differ significantly between Cohorts receiving IM injections throughout the study (Cohorts 2, 3, and 4).

**Most common injection site reactions ( $\geq 3$  subjects) by cohort**

<b>Injection Site Reaction</b>	<b>Cohort 1 (n=10)</b>	<b>Cohort 2 (n=10)</b>	<b>Cohort 3 (n=10)</b>	<b>Cohort 4 (n=10)</b>
<b>Any Subject with injection site event n(%)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>8 (80)</b>
Pain	10 (100)	9 (90)	9 (90)	6 (60)
Erythema	10 (100)	2 (20)	3 (30)	2 (20)
Warmth	8 (80)	1 (10)	3 (30)	1 (10)
Nodule	7 (70)	2 (20)	2 (20)	1 (10)
Induration	7 (70)	2 (20)	1 (10)	1 (10)
Pruritis	4 (40)	0	0	0
Swelling	3 (30)	0	1 (10)	0
Discoloration	3 (30)	0	0	0

Cohort 1= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Month 1), 744 LA 200mg SC (one dose each month 2, 3 and 4).

Cohort 2= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Month 1), 744 LA 200mg IM (Month 2) 744 LA 200mg IM + TMC278 LA 1200mg IM split LD (Month 3), 744 LA 200mg IM + TMC278 LA 900mg IM (Month 3).

Cohort 3= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Month 1), 744 LA 400mg IM (Month 2), 744 LA 400mg IM + TMC278 LA 1200mg IM split LD (Month 3), 744 LA 400mg IM + TMC278 LA 600mg IM (Month 3).

Cohort 4= Oral 744 30mg q24h X 14 days, 744 LA 800mg IM (2X400mg split LD) (Quarter 1 and 2).

The summary of ISR AE maximum intensity/grade for 744 LA IM, 744 SC and TMC278 IM at individual subject level are presented in the table below and all ISR events were of Grade 1 or Grade 2.

The overall ISR profile did not appear to change or worsen following repeated injections based on the incidence of ISRs over time.

**Summary of incidence, severity of injection site reactions across treatments by event**

<b>Overall Injections</b>	<b>744 LA IM</b>	<b>744 LA SC</b>	<b>TMC278 IM</b>
<b>Subjects with injections (n)</b>	<b>40</b>	<b>10</b>	<b>19</b>
Total injections (n)	156	30	57
Total ISR events n(%)	146 (100)	130(100)	45(100)
Any grade 1 n (%)	118 (81)	128 (98)	39 (87)
Any grade 2 n (%)	28 (19)	2 (2)	6 (13)
<b>Pain</b>	<b>104 (71)</b>	<b>26 (20)</b>	<b>37 (82)</b>
Grade 1	76 (52)	25 (19)	31 (69)
Grade 2	28 (19)	1 (<1)	6 (13)
<b>Erythema</b>	<b>11 (8)</b>	<b>28 (22)</b>	<b>2 (4)</b>
Grade 1	11 (8)	28 (22)	2 (4)
Grade 2	0	0	0
<b>Nodule</b>	<b>7 (5)</b>	<b>22 (17)</b>	<b>3 (7)</b>
Grade 1	7 (5)	22 (17)	3 (7)
Grade 2	0	0	0
<b>Warmth at site</b>	<b>9 (6)</b>	<b>15 (12)</b>	<b>1 (2)</b>
Grade 1	9 (6)	15 (12)	1 (2)
Grade 2	0	0	0
<b>Induration</b>	<b>5 (3)</b>	<b>17 (13)</b>	<b>1 (2)</b>
Grade 1	5 (3)	17 (13)	1 (2)
Grade 2	0	0	0

Data reported in days as median (range)

**Non-ISR AEs**

The summary of drug related non-ISR AEs by maximum intensity/grade are presented in the table below. Headache (9%) was the non-ISR reaction AE recorded most commonly in the oral 30 mg 744 treatment group which was of mild in intensity. Headache was seen uncommonly during the injectable phase of the trial. Other non-ISR AEs are reported infrequently, without a clear trend relative to IM or SC dosing.

**Summary of Drug Related non-ISR AE by Maximum Intensity/Grade**

	Oral (n=47)		IM (n=40)		SC (n=10)	
<b>Number of Subjects with AE n (%) Preferred Term</b>	Mild	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Moderate
Number of Subjects with any AE	7 (15)	1 (2)	6 (15)	3 (8)	1 (10)	0
Headache	4 (9)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (10)	0
Abdominal pain	1(2)	0	1 (3)	0	1 (10)	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (3)	0	0	0
Arthralgia	0	0	1 (3)	0	0	0
Dizziness	1(2)	0	0	0	0	0
Erectile dysfunction	0	0	0	1 (3)	0	0
Flatulence	1(2)	0	0	0	0	0
Increased appetite	1(2)	0	0	0	0	0
Micturition urgency	0	0	1 (3)	0	0	0
Oedema peripheral	0	0	1 (3)	0	0	0
Pain	0	0	1 (3)	0	0	0
Pain in extremity	0	0	1 (3)	0	0	0
Pharyngitis	0	0	0	1 (3)	0	0
Pruritus	0	0	1 (3)	0	0	0
Rash	0	0	1 (3)	0	0	0
Rhinorrhoea	0	0	1 (3)	0	0	0

22. Conclusion (summary)

- 744 LA was generally well tolerated when administered alone or with TMC278 LA. ISRs were common but generally mild in severity with no Grade 3 or 4 ISRs and no subject withdrew from the study due to an ISR. Pain at the injection site was most commonly reported along with erythema but both were of short duration (median ≤8 days). The incidence of nodules was higher in those receiving subcutaneous 744 LA than in subjects with intramuscular injections.
- There were few drug-related AEs that were not associated with ISRs.
- A 744 LA loading dose of 800 mg IM followed by monthly injections of 200 mg IM or

400 mg IM provided plasma 744 concentrations at the end of the dosing interval that exceed the protein binding-adjusted IC90 by at least 4-fold.

- The concentrations at the end of the dosing interval for the 744 LA 400 mg dose were approximately 1.5 times higher than the 744 LA 200 mg IM dose.
- The PKs of 744 LA were similar between subcutaneous and intramuscular doses of 200 mg.
- Variability in this study was low to moderate with the LA form of 744 and similar to that with the oral dose.
- Both doses of TMC278 LA provided similar mean plasma concentrations at the end of the second dosing interval and comparable exposures to those achieved with 25 mg qd oral dosing of TMC278 (Phase 3).

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Karen Grainger  
VP, Head of Regulatory Affairs  
ViiV Healthcare

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 16**  
**Код дослідження - LA115428**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так      ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите дослідження з вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики повторних доз внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій препаратів тривалої дії GSK1265744 та тривалої дії TMC278 у здорових дорослих суб'єктів  Дослідження LA115428
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [10 травня 2012] – [27 листопада 2013]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 40 фактична кількість суб'єктів дослідження: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинні:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику ( PK) GSK1265744 LA (744 LA) після кожної внутрішньом'язової або підшкірної дози у здорових суб'єктів.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити безпеку, переносимість та РК внутрішньом'язових доз TMC278 LA у комбінації з внутрішньом'язовими дозами 744 LA у здорових добровольців.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити безпеку, переносимість та РК перорального препарату GSK1265744 (744) у здорових добровольців.</li> <li>• Дослідити дозову пропорційність параметрів РК 744 LA після кожного внутрішньом'язового введення дози.</li> <li>• Дослідити відносну експозицію параметрів РК 744 LA після внутрішньом'язового введення дози порівняно з підшкірним введенням 200 мг 744 LA</li> <li>• Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки, якщо це доречно.</li> <li>• Зіставлення параметрів TMC278 LA РК у 744 когортах LA.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, відкрите, відкрите дослідження I фази для вивчення безпеки, переносимості та РК повторних доз внутрішньом'язових (IM) та підшкірних (SC) ін'єкцій 744 LA пролонгованої дії у здорових дорослих добровольців. Суб'єкти були рандомізовані в три групи, які отримували IM або SC один раз на місяць, або в одну групу, яка отримувала IM один раз на квартал. Суб'єкти в групах з дозуванням раз на місяць отримували або тільки 744 LA протягом 3 місяців (когорта 1), або тільки 744 LA протягом 2 місяців, а потім у комбінації з TMC278 LA протягом додаткових 2 місяців (когорти 2 і 3). Суб'єкти в когорті з дозуванням один раз на квартал отримували 2 дози тільки 744 LA (когорта 4). Це дослідження складалося зі скринінгового візиту, перорального 744 періоду апробації, періоду лікування та подальших оцінок протягом 52 тижнів після останньої ін'єкції.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідження включали чоловіків та жінок віком від 18 до 64 років включно на момент підписання інформованої згоди, з масою тіла<sup>3</sup>50 кг для чоловіків та<sup>3</sup>45 кг для жінок та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м<sup>2</sup> (включно).</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії
744	30 мг/таблетки/перорально	Один раз на день	121356400
744 LA	200мг/мл/суспензія для ін'єкцій/ІМ/SC	Щомісяця/щокварталу	111279643 111301938 121354338
TMC278	300 мг/мл/ Суспензія для ін'єкцій/ІМ	Щомісяця	122366909 (Номер партії постачальника: 11106/G001)

Опис кожного режиму наведено в таблиці нижче:

**Щомісячна доза:**

Когорта	Привести в День -21 до -8	Місяць 1	Місяць 2	Місяць 3	Місяць 4
1			744 LA 200 мг SC	744 LA 200мг SC	744 LA 200мг SC
2	Перорально 744 30мг q24h X 14 днів	744 LA 800мг внутрішньо (2X400мг розщеплений LD)	744 LA 200мг ІМ	744 LA 200мг ІМ + TMC278 LA 1200мг ІМ розщеплення LD <sup>1</sup>	744 LA 200мг ІМ + TMC278 LA 900мг ІМ
3			744 LA 400 мг ІМ	744 LA 400мг ІМ + TMC278 LA 1200мг ІМ розщеплення LD <sup>1</sup>	744 LA 400мг ІМ + TMC278 LA 600мг ІМ

1. Навантажувальну дозу TMC278 LA 1200 мг розділили на 2 дози по 600 мг. Одна доза 600 мг вводиться з дозою 744 LA, а друга - через годину після першої дози

**Щоквартальне дозування:**

Когорта	День ввідного періоду від -21 до -8	Квартал 1 та 2
4	Перорально 744 30мг q24h X 14 днів	744 LA 800мг ІМ (2X400мг розщеплений)

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

TMC278, див. таблицю вище в пункті # 13

15. Супутня терапія

Дозволені препарати: Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні) призначалися тільки за медичними показаннями під час дослідження (за винятком заборонених препаратів, описаних у розділі 9.2 Протоколу). Всі супутні ліки, препарати крові та вакцини, прийняті під час

	<p>дослідження, були зареєстровані в електронній картці пацієнта із зазначенням дат прийому.</p> <p>Пероральні препарати 744 приймали за 4 години до або через 6 годин після прийому антацидних засобів, що містять двовалентні катіони (наприклад, алюмінію та магнію), а також за 4 години до або через 12 годин після прийому H<sub>2</sub>-антагоністів. Одночасний прийом полівітамінів з пероральним прийомом 744 був прийнятним.</p> <p>Пероральні або місцеві гормональні контрацептиви були прийнятними, якщо суб'єкт погоджувався використовувати метод подвійного бар'єру разом з гормональним контрацептивом, презервативом і оклюзійним ковпачком (діафрагма або цервікальні/вагінальні ковпачки) плюс сперміцидний засіб (піна/гель/плівка/крем/супозиторій). Ін'єкційні контрацептиви були заборонені.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 Параметри LA РК після одноразового та багаторазового внутрішньом'язового або підшкірного введення: площа під кривою «концентрація в плазмі - час» протягом інтервалу дозування (AUC(0-t)), максимальна концентрація, що спостерігається (C<sub>max</sub>), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t<sub>max</sub>), концентрація в кінці інтервалу дозування (C<sub>t</sub>).</li> <li>• 744 Параметри РК після перорального застосування повторної дози: площа під кривою "концентрація в плазмі крові - час" протягом інтервалу дозування (AUC(0-t)), максимальна концентрація, що спостерігається (C<sub>max</sub>), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t<sub>max</sub>), концентрація в кінці інтервалу дозування (C<sub>t</sub>).</li> <li>• Параметри TMC278 LA РК після одноразового та багаторазового внутрішньом'язового введення: площа під кривою залежності концентрації від часу в плазмі крові від дози (AUC(0-t)), максимальна концентрація, що спостерігається (C<sub>max</sub>), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t<sub>max</sub>), концентрація в кінці інтервалу дозування (C<sub>t</sub>).</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 LA та TMC278 LA параметри РК: уявний кліренс (CL/FLA) після одноразового та багаторазового введення дози.</li> <li>• 744 LA AUC(0-t), C<sub>max</sub> та C<sub>t</sub> після кожного введення різних доз для оцінки пропорційності дози та відносної експозиції</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Очевидний період напіввиведення з термінальної фази при застосуванні LA (<math>t_{1/2}</math>), лямбда z як міра константи швидкості всмоктування (<math>l_z</math>), якщо дозволяють дані.</li> <li>• TMC278 LA AUC(0-t), C<sub>max</sub> та C<sub>t</sub> у когортах 2 та 3.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 Параметри безпеки та переносимості LA, включаючи побічні реакції (ПР), клініко-лабораторні показники, ЕКГ та оцінку життєво важливих функцій.</li> <li>• Параметри безпеки та переносимості TMC278 LA, включаючи ПР, клініко-лабораторні показники, ЕКГ та оцінку життєво важливих функцій.</li> </ul> <p><b>Безпека</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 пероральних параметрів безпеки та переносимості, включаючи ПР, клініко-лабораторні, ЕКГ та оцінки життєво важливих показників.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Основними цілями цього дослідження були вивчення безпеки, переносимості та РК повторних доз 744 LA або в комбінації з TMC278 LA. Жодних формальних статистичних гіпотез не передбачалося перевіряти. Там, де це було доцільно, використовувався оціночний підхід, і були побудовані точкові оцінки та довірчі інтервали ( CI).</p> <p>Дані концентрації-час плазми GSK1265744 та TMC278 аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 5.2 або новішої версії. На основі даних залежності «концентрація в плазмі - час» для кожної дози при щомісячному або щоквартальному введенні оцінювали такі параметри РК після повторного внутрішньом'язового або підшкірного введення: площа під кривою "концентрація в плазмі - час" від нульового часу до кінця інтервалу дозування (AUC(0-t)), максимальна концентрація, що спостерігається (C<sub>max</sub>), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t<sub>max</sub>), концентрація наприкінці інтервалу дозування (C<sub>t</sub>) та уявний кліренс після позасудинного застосування (CL/F). Були визначені інші параметри, включаючи константу швидкості елімінації термінальної фази (<math>l_z</math>) та період напіввиведення термінальної фази (<math>t_{1/2}</math>). Дані РК були представлені у графічній та/або табличній формі та узагальнені в описовій формі.</p>

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

Демографічні дані	Пероральний період перорального прийому (N=47)	Когорта 1 (n=10)	Когорта 2 (n=10)	Когорта 3 (n=10)	Когорта 4 (n=10)
Вік (років), Середнє значення (SD)	39,5(13,85)	39,6 (12,96)	36,5 (13,74)	43,0 (14,02)	42,4 (15,79)
Стать, n (%)					
Жіноча:	17(36)	4(40)	4(40)	4(40)	4(40)
Чоловіча:	30 (64)	6(60)	6(60)	6(60)	6(60)
BMI (кг/ м2), Середнє значення (SD)	26,13 (2,86)	28,11 (2,96)	24,41 (3,03)	26,84 (2,47)	25,26 (2,23)
Зріст (см), Середнє значення (SD)	173,8 (8,58)	175,8 (6,41)	174,3 (9,74)	171,6 (9,26)	172,3 (9,44)
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	79,18 (11,94)	87,19 (11,89)	74,49 (13,66)	79,02 (9,46)	75,07 (9,74)
Етнічна приналежність, n (%)					
Іспанського чи латиноамериканського походження:	4 (9)	0	1(10)	2 (20)	0
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	43 (91)	10 (100)	9 (90)	8 (80)	10 (100)
Раса, n (%)					
Афро-американського/африканського походження	10 (21)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	3 (30)
Азіатське- східноазіатського походження	1(2)	0	0	0	1(10)
Білошкірі - Білошкірі/європейського походження	35(74)	7(70)	9(90)	9(90)	5(50)
Змішана раса	1(2)	0	0	0	1(10)

20. Результати ефективності

Індивідуальні параметри 744 РК плазми після перорального, внутрішньовенного та в/в введення доз наведені та підсумовані за видами лікування. Вибрані параметри РК, узагальнені за методами лікування, також представлені в таблиці нижче. Враховуючи відносно короткий 28-денний інтервал дозування для когорт щомісячного дозування (когорти з 1 по 3) порівняно з оцінками уявного періоду напіввиведення, даних було недостатньо, щоб повідомити про 744 LA Іz та уявний t1/2 для будь-яких суб'єктів, які отримували навантажувальну дозу 800 мг внутрішньовенно, та для всіх суб'єктів, окрім одного, які отримували дозу 2 або 3. Ці параметри частіше реєструвалися після дози 4 щомісячної схеми лікування, коли відбір зразків РК продовжували після 28-денного інтервалу дозування, а також після обох доз шоквартальної схеми лікування 800 мг ІМ (когорта 4).

Резюме параметрів плазми 744 LA РК після повторного перорального, внутрішньовенного та в/в введення дози1

Лікування	n	AUC(0-τ) (мг. ч./мл)	CL/F (л/год)	С <sub>max</sub> (мг/мл)	С <sub>τ</sub> мг/мл)	λ-z (1 / день)	t <sub>1/2</sub> (день)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (день)
744 30мг перорально QD Lead-in	43	147 (27)	0,20 (27)	8,30 (26)	4,87 (30)	НД	НД	2,00 (1,0-8,0)
744 LA 800мг IM LD Загальні когорти 1-3	30	1178 (63)	0,42 <sup>3</sup> (46)	2,50 (80)	1,76 (47)	НД	НД	13,00 (6,0- 28,0)
<b>Когорта 1</b>								
800 мг IM LD	10	1051 (57)	0,35 <sup>4</sup> (63)	2,11 (76)	1,72 (51)	НД	Н/Д	20,00 (6,0- 28,0)
200 мг SC D2	10	1304 (27)	0,13 <sup>5</sup> (16)	2,22 (30)	1,90 (25)	НД	НД	16,50 (6,0- 28,0)
200 мг SC D3	10	1315 (19)	0,15 <sup>6</sup> (16)	2,21 (20)	1,77 (16)	НД	НД	6,00 (0,0- 20,0)
200 мг SC D4	10	1244 (23)	0,16 (24)	2,11 (21)	1,66 (31)	0,01 <sup>7</sup> (42)	46,6 <sup>7</sup> (11)	6,00 (2,0- 13,0)
Загалом 200 мг SC	30	1287 (23)	0,15 <sup>8</sup> (21)	2,18 (23)	1,77 (24)	0,01 <sup>7</sup> (42)	46,6 <sup>7</sup> (11)	6,00 (0,0- 28,0)
<b>Когорта 2</b>								
800 мг IM LD	10	1244 (77)	0,38 <sup>7</sup> (25)	2,70 (99)	1,78 (54)	НД	НД	13,00 (6,0- 28,0)
200 мг IM D2	9	1348 (39)	0,13 <sup>9</sup> (29)	2,68 (45)	1,71 (25)	0,03 <sup>11</sup>	21,8 <sup>11</sup>	6,00 (2,0- 28,0)
200 мг в/м TMC1200 мг IM LD	9	1365 (17)	0,15 <sup>12</sup> (16)	2,53 (20)	1,64 (36)	НД	НД	6,00 (2,0- 28,0)
200 мг IM TMC900 мг IM	9	1242 (39)	0,16 (39)	2,15 (31)	1,61 (64)	0,02 <sup>12</sup> (30)	46,6 <sup>12</sup> (26)	6,00 (2,0- 27,0)
<b>Когорта 3</b>								
800 мг IM LD	10	1252 (61)	0,48 <sup>9</sup> (57)	2,74 (72)	1,78 (41)	НД	НД	6,00 (6,0- 28,0)
400 мг IM D2	10	2010 (31)	0,16 <sup>9</sup> (12)	3,79 (40)	2,60 (24)	НД	НД	6,01 (2,0- 28,0)
400 мг IM TMC1200 мг	10	2182 (28)	0,19 <sup>6</sup> (32)	4,03 (40)	2,69 (28)	НД	НД	6,00 (2,0- 28,0)

IM LD								
400 мг IM TMC600 мг IM	10	2473 (26)	0,16 (26)	4,41 (31)	3,27 (27)	0,02 <sup>9</sup> (30)	30,5 <sup>9</sup> (37)	6,00 (2,0-13,1)
<b>Когорта 4</b>								
800 мг IM Q1	10	2917 (53)	0,27 <sup>6</sup> (61)	2,70 (99)	0,74 (97)	0,03 <sup>12</sup> (39)	23,9 <sup>12</sup> (40)	16,50 (2,0-83,0)
800 мг IM Q2	9	4468 (52)	0,18 (53)	3,31 (59)	1,10 (140)	0,02 <sup>7</sup> (77)	26,8 <sup>7</sup> (62)	15,00 (6,0-42,0)
800 мг IM Q1, Q2 Загалом	19	3570 (57)	0,21 <sup>13</sup> (59)	2,97 (79)	0,89 (116)	0,03 <sup>14</sup> (55)	24,9 <sup>14</sup> (47)	15,00 (2,0-83,0)
<p>НД = немає даних  1 середнє геометричне (CV%)  2 медіана (діапазон)  <sup>3</sup>n=12; <sup>4</sup>n=2; <sup>5</sup>n=3; <sup>6</sup>n=7; <sup>7</sup>n=4; <sup>8</sup>n=20; <sup>9</sup>n=6; <sup>10</sup>n=10; <sup>11</sup>n=1; <sup>12</sup>n=5; <sup>13</sup>n=16; <sup>14</sup>n=9</p>								
<p>Індивідуальні параметри TMC278 PK плазми після внутрішньовенного введення наведені та підсумовані за лікуванням. Вибрані параметри PK, узагальнені за методами лікування, також представлені в таблиці нижче. Як і в дослідженні 744, даних було недостатньо, щоб повідомити про TMC278 λz і t1/2 для більшості суб'єктів після введення навантажувальної дози 1200 мг внутрішньовенно (TMC278 Доза 1). Ці параметри частіше реєструвалися після прийому дози 2 препарату TMC278 у місячних схемах, де відбір зразків PK продовжувався після 28-денного інтервалу між прийомами.</p>								
<b>Резюме параметрів плазми TMC278 PK після повторного введення внутрішньовенної дози 1</b>								
Лікування	n	AUC(0-τ) (нг/мл)	CL/F (л/год)	Cmax (нг/мл)	Cτ (нг/мл)	λ-z (1 / день)	t1/2 (день)	tmax <sup>2</sup> (день)
<b>Когорта 2</b>								
GSK744 LA 200 мг IM TMC1200 мг IM LD	9	52762 (51)	25,9 <sup>3</sup> (50)	109 (53)	61,6 (64)	0,05 <sup>4</sup>	13,9 <sup>4</sup> (11)	6,00 (1,8-20,0)
GSK744 LA 200 мг IM TMC900 мг IM	9	74420 (35)	12,1 (35)	168 (37)	79,1 (44)	0,02 <sup>5</sup>	36,0 <sup>5</sup> (21)	6,00 (2,0-13,0)

Когорта 3								
GSK744 LA 400 мг IM TMC1200 мг IM LD	10	52703 (29)	22,3 <sup>6</sup> (31)	108 (30)	64,0 (34)	НД	НД	6,00 (2,0- 28,0)
GSK744 LA 400 мг IM TMC600 мг IM	10	63656 (34)	9,43 (34)	126 (32)	78,9 (39)	0,02 <sup>6</sup> (29)	41,9 <sup>6</sup> (20)	9,50 (2,0- 27,0)

НД = немає даних  
<sup>1</sup> середнє геометричне (CV%)  
<sup>2</sup> медіана (діапазон)  
<sup>3</sup>n=7; <sup>4</sup>n=2; <sup>5</sup>n=5; <sup>6</sup>n=6

21. Результати безпеки

У всіх суб'єктів у 4-х когортах (когортах 1, 2, 3 і 4), які отримували ін'єкції LA, спостерігалася щонайменше одна АЕ, і найчастішими ПР були реакції у місці введення (ISR) у всіх когортах. Всі ПР при лікуванні тільки препаратом 744 та всі ПР при лікуванні препаратом 744 LA та препаратом TMC278 LA були підсумовані.



Зведення всіх ПР за когортами (клас SOC)				
Кількість суб'єктів з АЕ n(%) (клас SOC)	Когорта 1 (n=10)	Когорта 2 (n=10)	Когорта 3 (n=10)	Когорта 4 (n=10)
Кількість суб'єктів з будь-яким АЕ (клас SOC)	10(100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Загальні розлади та реакції в місці введення	10(100)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
Інфекції та інвазії	4(40)	5 (50)	6 (60)	4 (40)
Порушення з боку нервової системи	4(40)	5(50)	5(50)	2(20)
Порушення з боку спорно-рухового апарату та сполучної тканини	2(20)	5 (50)	2 (20)	6 (60)
Травми, отруєння та ускладнення, спричинені проведенням дослідницьких процедур	4(40)	1 (10)	3 (30)	3 (30)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	1 (10)	2 (20)	3 (30)	5 (50)
З боку дихальної системи органів грудної клітки та середостіння	2(20)	1 (10)	2 (20)	4 (40)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	1(10)	0	5(50)	2 (20)
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	0	2(20)	0	2(20)
Дослідження	0	0	3(30)	0
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	0	0	2(20)	0
Порушення з боку обміну речовин і харчування	0	0	2(20)	0
Психічні порушення	2(20)	0	0	0
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	1(10)	0	0	0
Судинні розлади	0	1(10)	0	0

Когорта 1= Перорально 744 30мг кожні 24 години X 14 днів, 744 LA 800мг ІМ (2X400мг розщеплений LD) (1-й місяць), 744LA 200мг SC (по одній дозі кожного місяця 2,3 і 4).

Когорта 2= Перорально 744 30мг кожні 24 години протягом 14 днів, 744 LA 800мг ІМ (2X400мг розщеплений LD) (місяць 1), 744 LA 200мг ІМ (місяць 2), 744 LA 200мг ІМ + TMC278 LA 1200мг ІМ розщеплений LD (місяць 3), 744 LA 200мг ІМ + TMC278 LA 900мг ІМ (місяць 3).

Когорта 3= Перорально 744 30мг q24h X 14 днів, 744 LA 800мг внутрішньовенно (2X400мг розщеплений LD) (місяць 1), 744 LA 400мг внутрішньовенно (місяць 2), 744 LA 4 400мг внутрішньовенно + TMC278 LA 1200мг внутрішньовенно розщеплений LD (місяць 3), 744 LA 400мг внутрішньовенно + TMC278 LA 600мг внутрішньовенно (місяць 3).

Когорта 4= Перорально 744 30мг кожні 24 години протягом 14 днів, 744 LA 800мг ІМ (2X400мг розщеплений LD) (1-й та 2-й квартали).

**Реакції в місці введення:** Найпоширенішою реакцією в місці ін'єкції після введення 744 LA та ІМ TMC278 LA був біль (71% та 82% відповідно), за яким рідше спостерігалися еритема, відчуття тепла та вузлики. Трьома найпоширенішими реакціями у місці введення SC 744 LA були еритема у місці ін'єкції, біль та вузлики, які виникали з однаковою частотою.

Тривалість 3 найкращих подій ISR для 744 ІМ, 744 SC і TMC278 ІМ наведено в таблиці нижче.

Середні значення тривалості болю та еритеми, як правило, були коротшими і становили  $\leq 8$  днів, тоді як вузлики мали більшу тривалість і були присутні у пацієнтів протягом декількох місяців.

**Зведена інформація про тривалість (у днях) топ-3 подій 744 LA та TMC278 LA ISR за лікуванням та місцем введення ін'єкції**

Подія ISR	744 LA IM (n=122)	744 LA SC (n=76)	TMC278 IM (n=42)
Біль у місці введення	5 (1-32)	6 5(3-14)	4 (1-10)
Еритема у місці введення	4 (1-31)	8 (1-33)	5 (5-5)
вузол на місці введення	23 (5-71)	64 5(5-198)	56 (24-65)

Дані подано в днях як медіану (діапазон)

При описі когорти, ІСР були найбільш поширеними ПР. Найбільш часто описуваною ПР, пов'язаною з ISR, був біль у місці ін'єкції, за яким слідували еритема, теплота, вузлики, ущільнення, свербіж, набряк і зміна кольору шкіри. У когорті 1, де одна ін'єкція 744 LA IM 800 мг супроводжувалася трьома щомісячними ін'єкціями SC по 744 LA, спостерігалася вища частота еритеми, відчуття жару, вузликів, ущільнень і свербіжу порівняно з когортами 2, 3 і 4, де вводилися тільки внутрішньовенні дози. Відносні показники ISR суттєво не відрізнялися між групами, які отримували ін'єкції IM протягом усього дослідження (групи 2, 3 і 4).

Найпоширеніші реакції у місці введення (> 3 осіб) за когортами

Реакція у місці введення	Когорта 1 (n=10)	Когорта 2 (n=10)	Когорта 3 (n=10)	Когорта 4 (n=10)
Будь-який суб'єкт з подією в місці введення n(%)	10(100)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
Біль	10(100)	9 (90)	9 (90)	6 (60)
Еритема	10(100)	2 (20)	3 (30)	2 (20)
Теплота	8(80)	1 (10)	3(30)	1 (10)
Nodule	7(70)	2 (20)	2 (20)	1 (10)
Ущільнення	7(70)	2 (20)	1 (10)	1 (10)
Свербіж	4(40)	0	0	0
Набряк	3(30)	0	1(10)	0
Знебарвлення	3(30)	0	0	0

ККогорта 1= Перорально 744 30мг кожні 24 години X 14 днів, 744 LA 800мг IM (2X400мг розщеплений LD) (1-й місяць), 744 LA 200мг SC (по одній дозі кожного місяця 2,3 і 4).

Когорта 2= Перорально 744 30мг кожні 24 години протягом 14 днів, 744 LA 800мг IM (2X400мг розщеплений LD) (місяць 1), 744 LA 200мг IM (місяць 2), 744 LA 200мг IM + TMC278 LA 1200мг IM розщеплений LD (місяць 3), 744 LA 200мг IM + TMC278 LA 900мг IM (місяць 3).

Когорта 3= Перорально 744 30мг кожні 24 години протягом 14 днів, 744 LA 800мг IM (2X400мг розщеплений LD) (місяць 1), 744 LA 400мг IM (місяць 2), 744 LA 400мг IM + TMC278 LA 1200мг IM розщеплений LD (місяць 3), 744 LA 400мг IM + TMC278 LA 600мг IM (місяць 3).

Когорта 4= Перорально 744 30мг кожні 24 години протягом 14 днів, 744 LA 800мг IM (2X400мг розщеплений LD) (1-й та 2-й квартали).

Зведені дані про максимальну інтенсивність/клас ПП ISR для 744 LA IM, 744 SC і TMC278 IM на рівні окремих об'єктів наведені в таблиці нижче, і всі події ISR були 1-го або 2-го класу.

Загальний профіль ISR не змінився і не погіршився після повторних ін'єкцій, виходячи з частоти виникнення ISR з плином часу.

Зведена інформація про частоту та тяжкість реакцій у місці ін'єкції у різних групах лікування за подіями

Загальні ін'єкції	744 LA IM	744 LA SC	TMC278 IM
Суб'єкти з ін'єкціями (N)	40	10	19
Загальна кількість ін'єкцій (n)	156	30	57
Загальна кількість подій ISR n(%)	145(100)	130(100)	45(100)
Будь-яка Ступінь 1 n (%)	118(81)	128 (98)	39 (87)
Будь-яка Ступінь 2 n (%)	28(19)	2(2)	6(13)
Біль	104(71)	25 (20)	37 (82)
1 ступінь	76(52)	25 (19)	31 (69)
2 ступінь	28(19)	1(<1)	6(13)
Еритема	11(8)	28 (22)	2(4)
1 ступінь	11(8)	28 (22)	2(4)
2 ступінь	0	0	0
Nodule	7(5)	22 (17)	3(7)
1 ступінь	7(5)	22 (17)	3(7)
2 ступінь	0	0	0
Тепло в місці введення	9(6)	15 (12)	1 (2)
1 ступінь	9(6)	15 (12)	1 (2)
2 ступінь	0	0	0
Ущільнення	5(3)	17 (13)	1 (2)
1 ступінь	5(3)	17 (13)	1 (2)
2 ступінь	0	0	0

Дані подано в днях як медіану (діапазон)

#### Не пов'язані з ISR ПП

Узагальнена інформація про пов'язані з лікарськими засобами неізоляційні ПП за максимальною інтенсивністю/ступенем наведена в таблиці нижче. Головний біль (9%) був не пов'язаною з ISR

реакцією ПР, зареєстрованою найчастіше у групі перорального застосування 30 мг 744, який був легкого ступеня інтенсивності. Головний біль спостерігався нечасто під час ін'єкційної фази дослідження. Про інші не пов'язані з ISR ПР повідомляється нечасто, без чіткої тенденції щодо дозування ІМ або SC.

**Зведена інформація про не пов'язані з наркотиками АЕ за максимальною інтенсивністю/ступенем тяжкості**

	Пероральні (n=47)		ІМ (n=40)		SC (n=10)	
	Легкі	Помірні	Легкі	Помірні	Легкі	Помірні
Кількість досліджуваних з АЕ n (%) Термін, якому надається перевага						
Кількість об'єктів з будь-якою АЕ	7(15)	1 (2)	6 (15)	3 (8)	1 (10)	0
Головний біль	4(9)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (10)	0
Біль в животі	1(2)	0	1(3)	0	1(10)	0
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	0	0	1(3)	0	0	0
Артралгія	0	0	1(3)	0	0	0
Запаморочення	1(2)	0	0	0	0	0
Еректильна дисфункція	0	0	0	1(3)	0	0
Метеоризм	1(2)	0	0	0	0	0
Підвищений апетит	1(2)	0	0	0	0	0
Невідкладність мікстури	0	0	1(3)	0	0	0
Периферичні набряки	0	0	1(3)	0	0	0
Біль	0	0	1(3)	0	0	0
Біль у кінцівці	0	0	1(3)	0	0	0
Фарингіт	0	0	0	1(3)	0	0
Свербіж	0	0	1(3)	0	0	0
Висип	0	0	1(3)	0	0	0
Ринорея	0	0	1(3)	0	0	0

**22. Висновок (заключення)**

- 744 LA загалом добре переносився при застосуванні окремо або з TMC278 LA. ISR були поширеними, але, як правило, легкого ступеня тяжкості, без ISR 3 або 4 ступеня, і жоден учасник не вийшов з дослідження через ISR. Про біль у місці ін'єкції найчастіше повідомлялося разом з еритемою, але обидва явища були короткочасними (медіана  $\leq 8$  днів). Частота виникнення вузликів була вищою у тих, хто отримував підшкірно 744 LA, ніж у суб'єктів, які отримували внутрішньом'язові ін'єкції.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Було небагато пов'язаних з лікарськими засобами ПР, які не були пов'язані з ISR.</li> <li>• Навантажувальна доза 744 LA 800 мг внутрішньовенно з подальшими щомісячними ін'єкціями 200 мг внутрішньовенно або 400 мг внутрішньовенно забезпечувала концентрацію 744 у плазмі наприкінці інтервалу дозування, що перевищувала скориговану на зв'язування з білком IC90 щонайменше у 4 рази.</li> <li>• Концентрації в кінці інтервалу дозування для дози 744 LA 400 мг були приблизно в 1,5 рази вищими, ніж для дози 744 LA 200 мг внутрішньовенно.</li> <li>• РК 744 LA були подібними між підшкірною та внутрішньом'язовою дозами 200 мг.</li> <li>• Варіабельність у цьому дослідженні була від низької до помірної для форми LA 744 і подібною до такої при пероральному застосуванні.</li> <li>• Обидві дози TMC278 LA забезпечували подібні середні концентрації в плазмі крові наприкінці другого інтервалу дозування та порівнянну експозицію з експозицією, що досягається при пероральному прийомі 25 мг на добу TMC278 (фаза 3).</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 17**

**Study ID-LAI117008**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Tablet, quality control</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom  <b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b> Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An Open Label, Non-Randomized, Mass Balance Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of <sup>14</sup> C-GSK1265744 Administered as a Single Oral Dose and a Placebo-Controlled, Randomized Study to Describe the Pharmacokinetics of a Supratherapeutic Dose of GSK1265744 in Healthy Adult Subjects.  Study LAI117008
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [08May2013] – [10July2013]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	<b>Part A:</b> planned: 6 actual: 6 <b>Part B:</b> planned: 10 actual: 9

<p>10. Main purpose and secondary objectives of CT</p>	<p><b>Primary</b></p> <p><b>Part A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To determine the total recovery and relative excretion of total radioactivity in urine and feces after a single, oral solution dose of [14C]-GSK1265744.</li> <li>• To describe the pharmacokinetics of plasma GSK1265744 and total radioactivity in blood and plasma after a single, oral solution dose of [14C]- GSK1265744.</li> </ul> <p><b>Part B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the safety and tolerability of single, suprathereapeutic dose administration of GSK1265744 150 mg when compared to placebo.</li> <li>• To evaluate the plasma GSK1265744 PK following administration of a single suprathereapeutic dose of GSK1265744 150 mg</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <p><b>Part A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate the safety and tolerability of GSK1265744 following single-dose, oral administration in healthy subjects.</li> <li>• To determine the blood:plasma ratio of [14C]-GSK1265744-related material and the amount of total radioactivity associated with blood cellular components.</li> <li>• To define the metabolic profile of GSK1265744 in plasma, urine, bile, and feces and to identify and quantify (where possible) major metabolites in these matrices following administration of a single oral solution dose of [14C]-GSK1265744.</li> </ul>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This was a 2-part study in healthy adults. Part A was a phase 1, nonrandomized, open-label, single-dose, single-centre mass balance study utilizing a radiolabeled dose to investigate the recovery, excretion, and pharmacokinetics of oral GSK1265744 in a</p>



cohort of 6 healthy adult male subjects.

**Study Design: Part A**

Part	Sample Size (active)	Day 1
A	6	Treatment A: 30 mg

Treatment A: 30 mg <sup>14</sup>C-GSK1265744 of approximately 70 µCi (0.96 MBq) of radioactivity x 1 dose (fasted)

Part A consisted of a screening period, a treatment phase, and follow-up evaluations. Subjects underwent a pre-study screening visit within 30 days of the first dose and those who successfully passed pre-study assessments and met eligibility criteria were enrolled into the study. Subjects in Part A received the equivalent of a 30 mg (26.7 mg mean) dose of GSK1265744 as an oral solution, containing approximately 70 µCi (0.96 MBq) of radioactivity under fasted conditions. Blood, urine and fecal samples were collected for a minimum of 336 hours (14 days) to a maximum of 504 hours (21 days) following study drug administration. Measurement of total radioactivity present in individual samples (plasma, urine, and feces) was performed. Subjects could have been discharged from the unit as early as the morning of Day 16 if total radioactivity in 2 consecutive 24-hour collections (288-312 hours post dose [Day 13-14] and 312-336 hours [Day 14-15] post dose) in both urine and feces combined were ≤ 1% of the administered dose. In the event that total radioactivity in feces and/or urine was >1% of the administered dose at 336 hours, subjects were to remain in the research unit and continue to collect 24-hour urine and feces until the amount of radioactivity had dropped below 1% of the administered dose in 2 consecutive 24-hour collections. Subjects could have remained in the unit for up to 21 days. Additionally, a sampling of bile was collected utilizing the Entero-Test to qualitatively assess metabolites of GSK1265744. Safety was assessed by vital signs (heart rate and blood pressure), 12-lead ECG, clinical laboratory tests, AE monitoring, and physical examinations.

**Study Design: Part B**

Part	Sample Size N	Day 1
B	8	Treatment B: 150 mg
	2	Treatment P: Placebo

	<p>In Part B, 10 subjects were enrolled to evaluate the single-dose safety, tolerability and PK of supratherapeutic dose of GSK1265744 150 mg compared with placebo. Subjects had a screening period, a treatment phase, and follow-up evaluations. The pre-study screening visit occurred within 30 days of the first dose and those who successfully passed pre-study assessments and met eligibility criteria were enrolled into the study. Subjects enrolled in Part B were not the same subjects enrolled in Part A of this study.</p> <p>After an overnight fast of at least 8 hours, each subject received a single dose of GSK1265744 150 mg or placebo on Day 1. Each dose was administered under fasting conditions in the morning. Serial PK samples were collected for 336 hours 14 days following dosing. Subjects were housed in the unit until completion of 72-hour assessments and returned for PK collection and safety assessments on Days 6, 8, 11 and on Day 14 for follow-up evaluation.</p> <p>Parts A and B were independent of each other in terms of timing. Part B was dosed prior to or at the same time as Part A.</p>
12. Main inclusion criteria	For Part A, male subjects between 30 and 55 years of age and for part B, male or female between 18 and 60 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent with BMI within the range 18.5-31.0 kg/m <sup>2</sup> (inclusive).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p><b>Part A</b></p> <p>Treatment A= GSK1265744 30 mg single dose; administer orally as a single dose; unit dose strength(s)/dosage level: 30 mg GSK1265744 (mean dose 26.7 mg as GSK1265744 free acid); batch number: R18120/44/1</p> <p><b>Part B</b></p> <p>Treatment B = GSK1265744 150 mg single dose; unit dose strength(s)/dosage level: tablet strength: 30 mg / 5 tablets for 150 mg dose; 132371157; batch number: 132371157</p>

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p><b>Part B</b></p> <p>Treatment P = Placebo tablets to match GSK1265744; administer orally once; batch number: 121349098</p>
15. Concomitant therapy	<p>Permitted Medications: Acetaminophen, at doses of <math>\leq 2</math> grams/day was permitted for use. Other concomitant medications were to be considered on a case by case basis by the investigator in consultation with the GSK Medical Monitor [if required].</p>
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p><b>Part A</b></p> <p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percent recovery of total radioactivity in urine and feces.</li> <li>• Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration within a profile [AUC (0-t)], Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time [AUC (0-∞)], Maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), Time of occurrence of C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), Terminal phase elimination rate constant (<math>\lambda_z</math>), apparent terminal phase half-life (t<sub>1/2</sub>), and oral clearance (CL/F) of plasma GSK1265744 and total radioactivity in plasma and blood following oral solution [<sup>14</sup>C]-GSK1265744 dosing.</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blood:Plasma ratio of total drug-related material (radioactivity), Percent of total radioactivity associated with red blood cells.</li> <li>• Collection of samples for use in a separate study for characterization and quantification of GSK1265744-related metabolites in plasma, bile, urine and fecal homogenates.</li> </ul> <p><b>Part B</b></p> <p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma GSK1265744 PK parameters following a single-dose administration of 150 mg under fasted conditions: Area under the concentration-time curve from</li> </ul>

	<p>time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration within a profile [AUC (0-t)], Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time [AUC (0-∞)], Maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), Time of occurrence of C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), Terminal phase elimination rate constant (<math>\lambda_z</math>), apparent terminal phase half-life (t<sub>1/2</sub>), and oral clearance (CL/F).</p>
17. Criteria for evaluation safety	<p><b>Part A</b></p> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), vital signs, ECGs, and clinical laboratory assessments.</li> </ul> <p><b>Part B</b></p> <p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety and tolerability parameters, including adverse event, concurrent medication, clinical laboratory, ECG, and vital signs assessments.</li> </ul>
18. Statistical methods	<p>This was an investigative study and no hypotheses or treatment comparison was tested, and descriptive summary was provided.</p> <p>PK analysis of the plasma GSK1265744, plasma radioactivity, and whole blood radioactivity concentration-time data was conducted using non-compartmental methods with WinNonlin (Version 5.2 or higher). Actual elapsed times from dosing were used in the PK analysis and the AUC was determined using the linear up-log down trapezoidal rule. The following PK parameters were calculated for total radioactivity in whole blood and plasma and GSK1265744 in plasma: AUC (0-t), AUC (0-∞), C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, <math>\lambda_z</math>, t<sub>1/2</sub> and CL/F were calculated for plasma GSK1265744.</p> <p>Plasma concentration-time profiles for GSK1265744 were compared with those for total radioactivity to estimate how much of the total measured radioactivity was due to metabolites. For plasma containing sufficient radioactivity, profiling and identification of these metabolites were considered in a separate study.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Demographic characteristics were mostly similar across treatment groups. Of note,

the placebo arm was entirely female White Caucasian in Part B of the study whereas the GSK1265744 arm was more demographically diverse.

<b>Demographics</b>				
<b>Age in Years, Mean (SD)</b>	41.2 (7.22)	41.0 (11.31)	29.4 (9.43)	31.7 (10.36)
<b>Sex, n (%)</b>				
Female:	0	2 (100)	5 (63)	7 (70)
Male:	6 (100)	0	3 (38)	3 (30)
<b>Height (cm), Mean (SD)</b>	176.7 (5.37)	164.3 (3.18)	172.2 (13.00)	170.6 (11.99)
<b>Weight (kg), Mean (SD)</b>	88.8 (9.99)	70.1 (14.78)	81.4 (14.85)	79.1 (14.79)
<b>Ethnicity, n (%)</b>				
Hispanic or Latino:	1 (17)	0	0	0
Not Hispanic or Latino:	5 (83)	2 (100)	8 (100)	10 (100)
<b>Race, n (%)</b>				
African American/African Heritage	4 (67)	0	4 (50)	4 (40)
White – White/Caucasian/European Heritage	2 (33)	2 (100)	4 (50)	6 (60)

20. PK results

Selected PK parameters summarized by treatment are also presented in (GSK744) and 2 (radioactivity), below. Individual GSK1265744 CL/F and Vz/F were adjusted to reflect an actual dose of 28.0 to 28.4 mg of 14C-GSK1265744 sodium salt prior to summarization.

**Summary of Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following [<sup>14</sup>C]-GSK1265744 Single Dose Administration <sup>1</sup>**

Treatment	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC(0-∞) (μg.h/mL)	CL/F (L/hr)	V <sub>z</sub> /F (L)	t <sub>1/2</sub> (hr)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (hr)
[ <sup>14</sup> C]- GSK1265744	6	2.48 (21)	96.5 (25)	0.29 (25)	16.4 (22)	38.8 (10)	2.00 (0.98-3.00)

<sup>1</sup> geometric mean (CV%) with GSK744 Dose: 28.0-28.4 mg

<sup>2</sup> median (range)

**Summary of Radioactivity Pharmacokinetic Parameters in Blood and Plasma Following [<sup>14</sup>C]-GSK1265744 Single Dose Administration <sup>1</sup>**

Treatment	n	C <sub>max</sub> (μg/g)	AUC(0-∞) (μg.h/g)	t <sub>1/2</sub> (hr)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (hr)
[ <sup>14</sup> C]- GSK1265744	Blood				
	6	1.43 (21)	56.1 (26)	39.4 (14)	1.52 (0.98-4.00)
	Plasma				
	6	2.65 (21)	107 (24)	41.2 (16)	1.52 (0.98-2.00)

<sup>1</sup> geometric mean (CV%) with GSK744 Dose: 28.1-28.4 mg

<sup>2</sup> median (range)

Selected individual pharmacokinetic parameters of plasma GSK1265744 following 150 mg single dose by treatment are also presented in below.

**Summary of Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following GSK1265744 150 mg Single Dose Administration<sup>1</sup>**

Treatment	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC(0-∞) (µg.h/mL)	CL/F (L/hr)	V <sub>z</sub> /F (L)	t <sub>1/2</sub> (hr)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (hr)
GSK1265744 150 mg	8	10.4 (26)	418 (32)	0.36 (32)	19.7 (29)	38.1 (16)	2.50 (1.00-4.03)

<sup>1</sup> geometric mean (CV%)

<sup>2</sup> median (range)

The overall mean recovery of radioactivity in urine and feces samples was 85.3% over the 384-hour study, with recovery in individual subjects ranging from 74.5 to 92.2%.

21. Safety results

All events except a Grade 2 AE of abdominal cramping were rated as mild in severity, and there was no event in either part of study which led to withdrawal from study treatment.

**Summary of All Adverse Events**

Number of Subjects with Adverse Event n(%)	Part A	Part B	
	GSK1265744 30 mg (n=6)	Placebo (n=2)	GSK1265744 150 mg (n=8)
Any AE, n (%)	2 (33)	1(50)	4(50)
Somnolence	1 (17)	0	0
Nasal congestion	1 (17)	0	0
Haemoglobin decreased	0	0	2 (25)
Blood creatinine increased	0	0	1 (13)
Ecchymosis	0	1 (50)	1 (13)
Leukopenia	0	0	1 (13)
Abdominal pain	0	0	1 (13)
Constipation	0	0	1 (13)
Nausea	0	0	1 (13)
Proteinuria	0	1 (50)	0

22. Conclusion (summary)

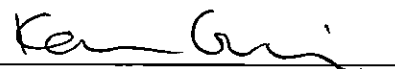
**Part A**

- A single oral dose of [14C]-GSK1265744 (mean 26.7 mg as the free acid (70.2  $\mu$ Ci)) was well tolerated during this study in healthy adult males. No deaths, nonfatal SAEs, or withdrawals due to AEs were reported. AEs were reported with a low incidence, all of which were considered mild in intensity.
- The total mean recovery was 85.3% of the administered dose with a mean recovery of 58.5% in feces and 26.8% in urine.
- GSK1265744 was the predominant circulating compound in plasma.
- GSK1265744 and radioactivity  $t_{max}$  and  $t_{1/2}$  were similar, and exposures to radioactivity were approximately 2-fold higher in plasma than in blood.
- GSK1265744 was observed to be present in all duodenal bile samples. The M1 glucuronic acid metabolite was also present in some but not all of the duodenal bile samples.

**Part B**

- A single 150 mg oral dose of GSK1265744 was generally well tolerated. No deaths, non-fatal SAEs, or withdrawals due to AEs were reported. Few AEs were reported, of which only 1 (cramping) was considered moderate in intensity.
- GSK1265744 150 mg did not achieve exposures significantly higher than steady state exposures observed following the likely clinical dose of 30 mg once daily, suggesting that a repeat dose strategy would be required to achieve suprathreshold for evaluation of effect of GS1265744 on QTc.

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Karen Grainger  
VP, Head of Regulatory Affairs  
ViiV Healthcare



*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 17**  
**Дослідження ID-LAI117008**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, нерандомізоване, мас-балансове дослідження з вивчення відновлення, виведення та фармакокінетики 14C-GSK1265744 при одноразовому пероральному прийомі та плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження для опису фармакокінетики супратерапевтичної дози GSK1265744 у здорових дорослих суб'єктах.  Дослідження LAI117008
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [08 травня 2013] – [10 липня 2013]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	<b>Частина А:</b> заплановано: 6 фактична кількість суб'єктів дослідження: 6  <b>Частина В:</b> заплановано: 10 фактична кількість суб'єктів дослідження: 9

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Основна</b></p> <p><b>Частина А</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити загальне відновлення та відносне виведення загальної радіоактивності з сечею та калом після одноразового перорального прийому дози [14C]-GSK1265744.</li> <li>• Описати фармакокінетику GSK1265744 у плазмі крові та загальну радіоактивність у крові та плазмі після одноразового перорального прийому дози [14C]-GSK1265744.</li> </ul> <p><b>Частина В</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку та переносимість одноразового застосування супратерапевтичної дози GSK1265744 150 мг порівняно з плацебо.</li> <li>• Оцінити плазмовий РК GSK1265744 після введення одноразової супратерапевтичної дози GSK1265744 150 мг</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <p><b>Частина А</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744 після одноразового перорального застосування у здорових добровольців.</li> <li>• Визначити співвідношення [14C]-GSK1265744, пов'язаного з кров'ю та плазмою, та кількість сумарної радіоактивності, пов'язаної з клітинними компонентами крові.</li> <li>• Визначити метаболічний профіль GSK1265744 у плазмі, сечі, жовчі та калі, а також ідентифікувати та кількісно оцінити (за можливості) основні метаболіти в цих матрицях після введення одноразової пероральної дози [14C]-GSK1265744.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження складалося з 2 частин, в яких брали участь здорові дорослі. Частина А - нерандомізоване, відкрите, одноцентрове, однодозове дослідження з використанням радіоактивно міченої дози для вивчення виведення, екскреції та фармакокінетики перорального препарату GSK1265744 у когорті з 6 здорових дорослих чоловіків.</p>

**Дизайн дослідження: Частина А**

Частина	Розмір вибірки (активний)	День 1
А	6	Лікування А: 30 мг

Лікування А: 30 мг 14С-GSK1265744 приблизно 70 мкКі (0,96 МБк) радіоактивності x 1 доза (натщесерце)

Частина А складалася зі скринінгового періоду, етапу лікування та подальших оцінок. Протягом 30 днів після прийому першої дози учасники пройшли переддослідницький скринінговий візит, і ті, хто успішно пройшов переддослідницьку оцінку і відповідав критеріям відбору, були включені в дослідження. Суб'єкти в частині А отримували еквівалент 30 мг (в середньому 26,7 мг) дози GSK1265744 у вигляді перорального розчину, що містить приблизно 70 мкКі (0,96 МБк) радіоактивності натщесерце. Зразки крові, сечі та калу відбирали протягом щонайменше 336 годин (14 днів) і щонайбільше 504 годин (21 день) після прийому досліджуваного препарату. Було проведено вимірювання загальної радіоактивності, присутньої в окремих зразках (плазмі, сечі та калі). Суб'єкти могли бути виписані з відділення вже вранці на 16-й день, якщо загальна радіоактивність у 2 послідовних 24-годинних зборах (через 288-312 годин після дози [13-14-й день] і через 312-336 годин [14-15-й день] після дози) як у сечі, так і в калі, разом узятих, становила  $\leq 1\%$  від введеної дози. У випадку, якщо загальна радіоактивність у калі та/або сечі становила  $>1\%$  від введеної дози через 336 годин, суб'єкти повинні були залишатися в дослідницькому блоці і продовжувати збирати 24-годинну сечу і кал до тих пір, поки кількість радіоактивності не знизиться нижче  $1\%$  від введеної дози в 2 послідовних 24-годинних зборах. Піддослідні могли перебувати у відділенні до 21 дня. Крім того, для якісної оцінки метаболітів GSK1265744 було відібрано зразок жовчі за допомогою ентеротесту для якісної оцінки метаболітів. Безпеку оцінювали за життєво важливими показниками (частота серцевих скорочень і артеріальний тиск), ЕКГ у 12 відведеннях, клінічними лабораторними тестами, моніторингом ПР та фізикальним обстеженням.

**Дизайн дослідження: Частина В**

Частина	Розмір вибірки N	День 1
В	8	Лікування В: 150 мг
	2	Лікування Р: Плацебо

	<p>У Частині В було залучено 10 суб'єктів для оцінки безпеки, переносимості та РК супратерапевтичної дози GSK1265744 150 мг порівняно з плацебо при однократному прийомі. Суб'єкти проходили скринінговий період, фазу лікування та подальші оцінки. Переддослідницький скринінговий візит відбувався протягом 30 днів після прийому першої дози, і ті, хто успішно пройшов переддослідницьку оцінку і відповідав критеріям відбору, були включені в дослідження. Респонденти, які брали участь у Частині В, не були тими самими учасниками, які брали участь у Частині А цього дослідження.</p> <p>Після нічного голодування протягом щонайменше 8 годин кожен учасник отримував одноразову дозу GSK1265744 150 мг або плацебо в день 1. Кожну дозу вводили вранці натщесерце. Серійні зразки РК відбирали протягом 336 годин через 14 днів після дозування. Суб'єкти перебували у відділенні до завершення 72-годинних оцінок і поверталися для збору РК та оцінки безпеки на 6-й, 8-й, 11-й дні, а також на 14-й день для подальшої оцінки.</p> <p>Частини А і В були незалежні одна від одної за часом. Частину В вводили до або одночасно з Частиною А.</p>
12. Основні критерії включення	Для частини А - чоловіки віком від 30 до 55 років, для частини Б - чоловіки або жінки віком від 18 до 60 років включно, на момент підписання інформованої згоди з ВМІ в діапазоні 18,5-31,0 кг/м <sup>2</sup> (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Частина А</b></p> <p>Лікування А= GSK1265744 30 мг разова доза; застосовувати перорально у вигляді разової дози; сила(и)/рівень дозування: 30 мг GSK1265744 (середня доза 26,7 мг у вигляді вільної кислоти GSK1265744); номер серії: R18120/44/1</p> <p><b>Частина В</b></p> <p>Лікування В = GSK1265744 150 мг разова доза; сила(и)/рівень дозування: сила таблетки: 30 мг/5 таблеток для дози 150 мг; 132371157; номер серії: 132371157</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Частина В</b></p> <p>Лікування Р = таблетки плацебо, що відповідають GSK1265744; приймати перорально одноразово; номер серії: 121349098</p>

15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах $\leq 2$ г/день був дозволений до застосування. Інші супутні препарати повинні були розглядатися в кожному конкретному випадку дослідником за погодженням з Медичним монітором GSK [за необхідності].
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p><b>Частина А</b></p> <p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсоток відновлення загальної радіоактивності в сечі та калі.</li> <li>• Площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза) до останнього часу кількісно вимірюваної концентрації в межах профілю [AUC (0-t)], площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу [AUC (0-<math>\infty</math>)], максимальна концентрація, що спостерігається (<math>C_{max}</math>), час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), константа швидкості елімінації кінцевої фази (<math>\lambda_z</math>), уявний період напіввиведення кінцевої фази (<math>t_{1/2}</math>), а також пероральний кліренс (CL/F) плазми GSK1265744 та загальна радіоактивність у плазмі та крові після перорального прийому розчину [14C]-GSK1265744.</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Співвідношення загальної кількості матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом (радіоактивність), у крові та плазмі, відсоток загальної радіоактивності, пов'язаної з еритроцитами.</li> <li>• Збір зразків для використання в окремому дослідженні для характеристики та кількісного визначення метаболітів, пов'язаних з GSK1265744, у плазмі, жовчі, сечі та фекальних гомогенатах.</li> </ul> <p><b>Частина В</b></p> <p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Параметри РК плазми GSK1265744 після одноразового прийому 150 мг натщесерце: Площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза) до останнього часу кількісно вимірюваної концентрації в межах профілю [AUC (0-t)], площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу [AUC (0-<math>\infty</math>)], максимальна концентрація, що спостерігається (<math>C_{max}</math>), час настання <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), константа швидкості елімінації кінцевої фази (<math>\lambda_z</math>), уявний період напіввиведення з</li> </ul>

	термінальної фази ( $t_{1/2}$ ), та пероральний кліренс (CL/F).
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Частина А</b></p> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), показники життєдіяльності, ЕКГ та клініко-лабораторні оцінки.</li> </ul> <p><b>Частина В</b></p> <p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції, супутній прийом ліків, клініко-лабораторні показники, ЕКГ та оцінку життєво важливих функцій.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Це було дослідницьке дослідження, і жодні гіпотези чи порівняння лікування не перевірялися, а було надано описовий підсумок.</p> <p>РК-аналіз плазми GSK1265744, радіоактивності плазми та даних концентрації-час радіоактивності цільної крові проводили з використанням некомпартментних методів за допомогою програми WinNonlin (версія 5.2 або вище). Для аналізу РК використовували фактичний час, що минув після дозування, а AUC визначали за правилом лінійної трапеції "висхідна-низхідна". Наступні параметри РК були розраховані для загальної радіоактивності в цільній крові та плазмі і GSK1265744 в плазмі: AUC (0-t), AUC (0-∞), C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub> і CL/F були розраховані для плазми GSK1265744.</p> <p>Профілі концентрації-час у плазмі для GSK1265744 порівнювали з профілями для загальної радіоактивності, щоб оцінити, яка частина загальної вимірної радіоактивності була зумовлена метаболітами. Для плазми, що містить достатній рівень радіоактивності, профілювання та ідентифікація цих метаболітів були розглянуті в окремому дослідженні.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Демографічні характеристики були здебільшого схожими між групами лікування. Слід зазначити, що група пацієнтів, які отримують плацебо в частині В дослідження складалася виключно з жінок білої раси, тоді як група GSK1265744 була більш демографічно різноманітною.</p>

Демографічні дані				
Вік (років). Середнє значення (SD)	41,2(7,22)	41,0 (11,31)	29,4 (9,43)	31,7(10,36)
Стать, n (%)				
Жіноча:	0	2 (100)	5(63)	7(70)
Чоловіча:	6 (100)	0	3(38)	3 (30)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)	176,7(5,37)	164,3 (3,18)	172,2(13,00)	170,6 (11,99)
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	88,8(9,99)	70,1 (14,78)	81,4(14,85)	79,1 (14,79)
Етнічна приналежність, n (%)				
Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (17)	0	0	0
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	5 (83)	2 (100)	8(100)	10(100)
Раса, n (%)				
Афро-американського/африканського походження	4 (67)	0	4(50)	4 (40)
Білошкірі/європейського походження	2(33)	2 (100)	4 (50)	6 (60)

20. Результати ефективності

Вибрані параметри РК, узагальнені за лікуванням, також представлені в (GSK744) і 2 (радіоактивність), нижче. Індивідуальні показники GSK1265744 CL/F та Vz/F були скориговані для відображення фактичної дози від 28,0 до 28,4 мг натрієвої солі 14C-GSK1265744 перед узагальненням.

Нижче наведено короткий огляд фармакокінетичних параметрів GSK1265744 у плазмі крові [14C]- GSK1265744 Одноразове введення<sup>1</sup>

Лікування	n	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC(0-∞) (мкг. год/мл)	CL/F (л/год)	Vz/F (л)	t <sub>1/2</sub> (год)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (год)
[ <sup>14</sup> C]- GSK1265744	6	2,48 (21)	96,5 (25)	0,29 (25)	16,4 (22)	38,8 (10)	2,00 (0,98-3,00)

<sup>1</sup> середнє геометричне значення (CV%) з дозою GSK744: 28.0-28 4 мг

<sup>2</sup> Медіана (діапазон)



**Резюме фармакокінетичних параметрів радіоактивності в крові та плазмі після [14C]-GSK1265744 Одноразове застосування<sup>1</sup>**

Лікування	n	C <sub>max</sub> (мкг/г)	AUC(0-∞) (мкг. год/г)	t <sub>1/2</sub> (год)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (год)
[14C]- GSK1265744	кровь				
	6	1,43 (21)	56,1 (26)	39,4 (14)	1,52 (0,98-4,00)
	Плазма				
	6	2,65 (21)	107 (24)	41,2 (16)	1,52 (0,98-2,00)

<sup>1</sup> середнє геометричне значення (CV%) з дозою GSK744: 28.1-28.4 мг

<sup>2</sup> медіана (діапазон)

Вибрані індивідуальні фармакокінетичні параметри плазми GSK1265744 після прийому разової дози 150 мг на тлі лікування також представлені нижче.

**Резюме фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 після прийому одноразової дози 150 мг GSK1265744<sup>1</sup>**

Лікування	n	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC(0-∞) (мкг. год/мл)	CL/F (л/год)	V <sub>z</sub> /F (л)	t <sub>1/2</sub> (год)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (год)
GSK1265744 150 мг	8	10,4 (26)	418 (32)	0,36 (32)	19,7 (29)	38,1 (16)	2,50 (1,00-4,03)

<sup>1</sup> середнє геометричне значення(CV%)

<sup>2</sup> медіана (діапазон)

Загальне середнє відновлення радіоактивності в зразках сечі і калу становило 85,3% протягом 384-годинного дослідження, причому відновлення в окремих суб'єктах варіювалося від 74,5 до 92,2%.

**21. Результати безпеки**

Усі події, окрім ПР 2 ступеня, пов'язаного зі спазмами в животі, були оцінені як легкі за ступенем тяжкості, і в жодній частині дослідження не було жодної події, яка б призвела до відміни лікування.

Короткий огляд усіх небажаних явищ			
Кількість суб'єктів з побічними явищами n(%)	Частина А		Частина В
	GSK1265744 30 мг (n=6)	Плацебо (n=2)	GSK1265744 150 мг (N=8)
Будь-яка ПР, n (%)	2(33)	1 (50)	4 (50)
Сонливість	1(17)	0	0
Закладеність носа	1(17)	0	0
Зниження рівня гемоглобіну	0	0	2(25)
Креатинін у крові підвищений	0	0	1(13)
Екхімоз	0	1(50)	1 (13)
Лейкопенія	0	0	1(13)
Біль в животі	0	0	1(13)
Закреп	0	0	1(13)
Нудота	0	0	1(13)
Протеїнурія	0	1(50)	0

22. Висновок (заключення)

**Частина А**

- Одноразова пероральна доза [14C]-GSK1265744 (в середньому 26,7 мг у вигляді вільної кислоти (70,2 мкКі)) добре переносилася під час цього дослідження здоровими дорослими чоловіками. Не повідомлялося про летальні випадки, нелетальні СПЯ або відміни через ПР. Повідомлялося про низьку частоту ПР, всі вони вважалися легкими за інтенсивністю.
- Загальне середнє виведення становило 85,3% від введеної дози із середнім виведенням 58,5% з калом та 26,8% із сечею.
- GSK1265744 був переважаючою циркулюючою сполукою в плазмі.
- GSK1265744 і радіоактивність  $t_{max}$  і  $t_{1/2}$  були подібними, а експозиція до радіоактивності була приблизно в 2 рази вищою в плазмі, ніж у крові.
- GSK1265744 був виявлений у всіх зразках дуоденальної жовчі. Метаболіт глюкуронової кислоти M1 також був присутній у деяких, але не у всіх зразках дуоденальної жовчі.

**Частина В**

- Одноразова пероральна доза 150 мг GSK1265744 зазвичай добре переносилася.

	<p>Не повідомлялося про летальні випадки, нелетальні СПЯ або відміни через ПР. Повідомлялося про незначну кількість ПР, з яких лише 1 (судоми) була оцінена як помірна за інтенсивністю.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GSK1265744 150 мг не досягав експозицій, значно вищих за експозиції стаціонарного стану, що спостерігалися після ймовірної клінічної дози 30 мг один раз на добу, що свідчить про те, що для оцінки впливу GS1265744 на QTc потрібна стратегія повторних доз для досягнення супратерапевтичного рівня.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

*{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }*

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 18**  
**Study ID-201767**

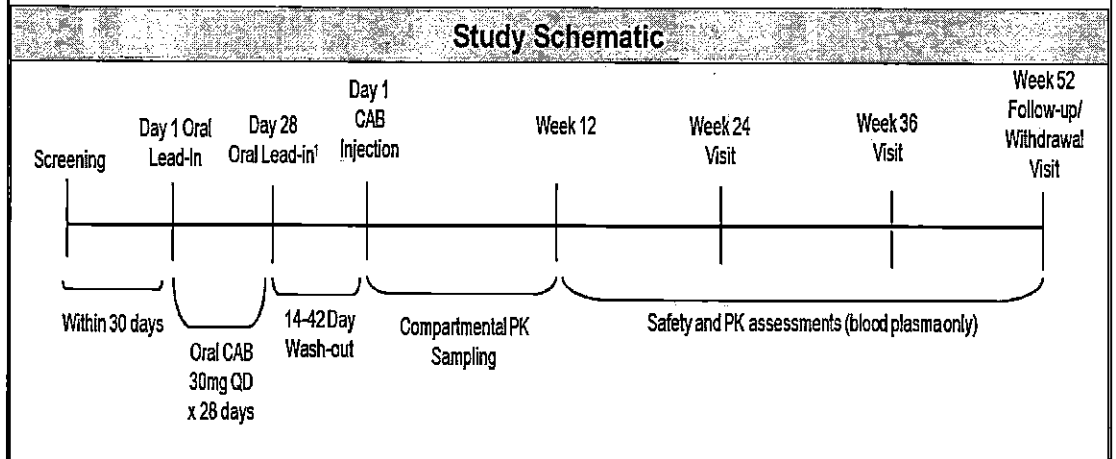
1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Tablet, quality control</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p><b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b> Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 1, Multicompartamental Pharmacokinetic Study of Cabotegravir Long-acting in Healthy Adult Volunteers, Study 201767
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [27February2017] – [25July2019]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 19 actual: 16
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To determine the pharmacokinetic (PK) concentrations of cabotegravir (CAB) following long acting (LA) administration in blood plasma and in vaginal tissue (VT), cervical tissue (CT), and cervicovaginal fluid (CVF) in healthy women and in rectal tissue (RT) and rectal fluid (RF) in healthy men and women (as data permitted) following a single 600 mg intramuscular (IM) dose</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• To compare the PK concentrations following a single IM dose of CAB LA 600 mg in VT, CT, and CVF relative to blood plasma and CVF in healthy women, and in RT and RF relative to blood plasma and RF in healthy men and women (as data permitted).</li><li>• To describe the PK profile of CAB LA in blood plasma and CT, CVF, in healthy women and in RT and RF in healthy men and women (as data permitted) following a single 600 mg IM dose.</li><li>• To determine the trough concentration achieved following repeat administration of oral CAB 30 mg once daily (QD) to steady state in blood plasma and VT, CT, and CVF in healthy women and in RT and RF in healthy men and women (as data permitted).</li><li>• To assess the safety and tolerability of CAB following repeat oral doses and single dose IM administration in healthy subjects.</li></ul>
11. Clinical trial design	<ul style="list-style-type: none"><li>• This was a Phase 1, open-label study in healthy subjects to assess the PK of CAB following repeat dose oral and single dose LA administration in blood plasma, anatomical tissues, and secretions associated with sexual HIV-1 transmission: VT, CT, CVF, RT, and RF.</li><li>• The study consisted a screening period, a 28-day oral lead-in phase at a CAB dose of 30 mg once-per-day followed by a 14-42-day washout period, and a single IM dose of CAB LA 600 mg with compartmental PK sampling for up to 12 weeks. Subjects returned for safety assessments and PK sampling of blood plasma at Week 24 and Week 36 post-injection and all subjects were required to have a follow-up visit at Week 52 post-injection or a withdrawal visit if a subject was terminated earlier.</li><li>• Approximately 20 healthy subjects from 2 clinic sites were to be enrolled, such that approximately 16 evaluable subjects (8 males and 8 females) received a CAB LA IM dose under ultrasound guidance and completed compartmental PK sampling. Non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) were performed in a subset of up to 4 males and 4 females at the Johns Hopkins Hospital in Baltimore, Maryland. Evaluable subjects were defined as those who provided at least one primary PK endpoint without major protocol deviations.</li></ul>

- If subjects prematurely discontinued the study, additional replacement subjects could be enrolled at the discretion of the Sponsor in consultation with the investigator. The replacement subject would have same treatment and procedures per protocol as the discontinued subject.
- Each subject participated in the study for approximately 66 weeks. The study design is defined in the below table and figure.

Study Design*					
Screening	Oral Lead-in	Washout	CAB Injection and Compartmental PK Sampling	Safety/ blood plasma Sampling	Follow-up/ Withdrawal Visit
Within 30 days of 1 <sup>st</sup> oral CAB dose	Oral CAB 30 mg tablet QD x 4 weeks	No drug administered 14 – 42 days	Single 600 mg CAB LA IM dose  Tissue/luminal fluid/ blood plasma sampling up to 12 weeks post-injection	Safety assessments and blood plasma PK sampling occurred at 24- and 36-Weeks post-dose	Follow-up assessments were performed 52 Weeks post-injection

\*Given the cervicovaginal sampling in the protocol, timing and duration of menses was taken into account when scheduling screening, oral lead-in phase and injection.



1. In addition to compartmental PK sampling following CAB LA injection, subjects underwent PK sampling of

	blood plasma and CT/VT/CVF (females) and/or RT/RF after Day 28 of the oral lead-in, on Day 29.																														
12. Main inclusion criteria	Healthy males and females aged between 18 to 55 years inclusive, with body weight $\geq 40$ kg and body mass index (BMI) within the range 18.5-35 kg/m <sup>2</sup> (inclusive) were enrolled in this study.																														
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Product name:</th> <th colspan="2">Study Treatment</th> </tr> <tr> <th>Oral CAB</th> <th>CAB LA Injectable Suspension</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Formulation description:</td> <td>GSK1265744B, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP 18237</td> <td>Sterile Suspension for Injection</td> </tr> <tr> <td>Dosage form:</td> <td>Tablet</td> <td>Vial</td> </tr> <tr> <td>Unit dose strength(s)/Dosage level(s):</td> <td>Dose level: 1 tablet Tablet strength: 30 mg</td> <td>Each vial contained 400 mg/2 mL suspension of CAB Dose level: 600 mg (3 mL)</td> </tr> <tr> <td>Route of Administration:</td> <td>Administer orally, QD</td> <td>Intramuscular Injection</td> </tr> <tr> <td>Dosing instructions:</td> <td>1 tablet taken orally every 24 h</td> <td>Suspension vial was gently inverted for 20 seconds to re-suspend sediment. After the bubbles subsided, a syringe was used to withdraw the required volume of suspension for the IM injection.</td> </tr> <tr> <td>Physical description:</td> <td>Tablets were white to almost white coated oval tablets</td> <td>Sterile white to slightly pink suspension containing 400 mg/2 mL of CAB for administration by IM injection</td> </tr> <tr> <td>Method for individualizing dosage:</td> <td>One 30 mg tablet taken once a day for 4 weeks.</td> <td>1 x 3 mL IM injections (3 mL [600 mg] total) given once on Day 1 of injection phase.</td> </tr> <tr> <td>Batch Number(s):</td> <td>Lot # 142384489, Lot # 152394828, Lot # 162396550</td> <td>Lot # 142385644, Lot # 162397422, Lot # 162400223</td> </tr> </tbody> </table>		Product name:	Study Treatment		Oral CAB	CAB LA Injectable Suspension	Formulation description:	GSK1265744B, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP 18237	Sterile Suspension for Injection	Dosage form:	Tablet	Vial	Unit dose strength(s)/Dosage level(s):	Dose level: 1 tablet Tablet strength: 30 mg	Each vial contained 400 mg/2 mL suspension of CAB Dose level: 600 mg (3 mL)	Route of Administration:	Administer orally, QD	Intramuscular Injection	Dosing instructions:	1 tablet taken orally every 24 h	Suspension vial was gently inverted for 20 seconds to re-suspend sediment. After the bubbles subsided, a syringe was used to withdraw the required volume of suspension for the IM injection.	Physical description:	Tablets were white to almost white coated oval tablets	Sterile white to slightly pink suspension containing 400 mg/2 mL of CAB for administration by IM injection	Method for individualizing dosage:	One 30 mg tablet taken once a day for 4 weeks.	1 x 3 mL IM injections (3 mL [600 mg] total) given once on Day 1 of injection phase.	Batch Number(s):	Lot # 142384489, Lot # 152394828, Lot # 162396550	Lot # 142385644, Lot # 162397422, Lot # 162400223
Product name:	Study Treatment																														
	Oral CAB	CAB LA Injectable Suspension																													
Formulation description:	GSK1265744B, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP 18237	Sterile Suspension for Injection																													
Dosage form:	Tablet	Vial																													
Unit dose strength(s)/Dosage level(s):	Dose level: 1 tablet Tablet strength: 30 mg	Each vial contained 400 mg/2 mL suspension of CAB Dose level: 600 mg (3 mL)																													
Route of Administration:	Administer orally, QD	Intramuscular Injection																													
Dosing instructions:	1 tablet taken orally every 24 h	Suspension vial was gently inverted for 20 seconds to re-suspend sediment. After the bubbles subsided, a syringe was used to withdraw the required volume of suspension for the IM injection.																													
Physical description:	Tablets were white to almost white coated oval tablets	Sterile white to slightly pink suspension containing 400 mg/2 mL of CAB for administration by IM injection																													
Method for individualizing dosage:	One 30 mg tablet taken once a day for 4 weeks.	1 x 3 mL IM injections (3 mL [600 mg] total) given once on Day 1 of injection phase.																													
Batch Number(s):	Lot # 142384489, Lot # 152394828, Lot # 162396550	Lot # 142385644, Lot # 162397422, Lot # 162400223																													
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A																														
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen/paracetamol, at doses of $\leq 2$ g/day was																														

permitted for use any time during the study. Concomitant medications (prescription and nonprescription) could be taken only if medically necessary during the study except for prohibited medications described in Section 4.5.4.2 of the Clinical Study Report (CSR).

16. Criteria for evaluation efficacy/PK

Efficacy was not evaluated in this PK study.

**Primary:**

- Concentrations observed at Day 3 (C48h), Day 8 (Cd8), Week 4 (CWk4), Week 8 (CWk8), and Week 12 (CWk12) in blood plasma and in CT, and CVF in women, and in RT and RF in men and women (as data permitted) following a single CAB 600 mg IM dose.
- VT concentrations observed at Day 3 (C48h), and Week 8 (CWk8), in women following a single CAB 600 mg IM dose.

**Secondary:**

- Concentration ratios including VT: blood plasma, CT: blood plasma, CVF: blood plasma, CT:CVF, VT:CVF in women, and RT: blood plasma, RF: blood plasma and RT:RF in men and women (as data permitted) at matched time points was evaluated.
- Maximum observed concentration (C<sub>max</sub>) and time of maximum observed concentration (t<sub>max</sub>) in blood plasma and in CT, CVF, RT, RF matrices.
- Area under the concentration time curve from time zero to last quantifiable time point (AUC(0-last)), area under the concentration time curve from time zero to infinity (AUC(0-∞)), area under the concentration time curve from time zero to Week 4 (AUC(0-Wk4)), area under the concentration time curve from time zero to Week 8 (AUC(0-Wk8)), area under the concentration time curve from time zero to Week 12 (AUC(0-Wk12)) and apparent terminal phase half-life (t<sub>1/2</sub>) in blood plasma, CT, CVF, RT, RF, as data permitted.
- Tissue: blood plasma and fluid: blood plasma ratio of AUCs of intervals specified above.



- CAB concentration (C24) following oral administration in VT, CT, CVF, RT, RF and blood plasma.

17. Criteria for evaluation safety

Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), clinical laboratory tests, and vital signs assessments

18. Statistical methods

**Hypotheses**

The primary objectives of this study were to assess the PK of CAB LA in blood plasma, and vaginal, cervical, and rectal tissues and secretions following a single 600 mg IM dose. No formal statistical hypotheses were tested. Where appropriate, an estimation approach was taken, and point estimates and confidence intervals (CIs) were constructed. There was no formal comparison.

**Sample Size Justification**

There was no formal calculation of power or sample size for this study. Approximately 20 healthy subjects from up to 2 clinic sites were to be enrolled in oral lead-in phase such that approximately 16 evaluable subjects (8 males and 8 females) would receive a CAB IM injection and complete 12 weeks of PK sampling.

Based upon the PK data generated in previous PK tissue studies and the complexity and intensity of sampling of plasma and tissue in this study, the proposed sample size of 16 evaluable subjects (8 women and 8 men) would allow for an informative assessment and description of PK parameters.

**Analysis population**

***Screened Population:*** All subjects who signed the consent form and enrolled in the study were included in the Screened Population.

***Safety Population:*** All subjects who were enrolled in the study and received at least one dose of the study treatment were included in the Safety Population. This population was used for the safety analyses, as well as for presentation and summarization of baseline/demographic characteristics.

***Pharmacokinetic Plasma Populations:***

<b>Pharmacokinetic Plasma Concentration Population</b>	The PK Plasma Concentration Population included all subjects who underwent plasma and compartmental PK sampling following oral and/or IM injection and had evaluable PK assay results. This population was used for the concentration listing and individual plotting of the concentration-time data.
<b>Pharmacokinetic Plasma Parameter Population</b>	The PK Plasma Parameter Population included all subjects who underwent plasma and compartmental PK sampling after receiving the IM injection and had PK parameters estimated. This population was used for PK parameter listing.
<b>Evaluable Pharmacokinetic Plasma Parameter Summary Population</b>	The PK Plasma Parameter Population included all subjects who underwent plasma PK sampling after receiving the IM injection and had evaluable PK parameters estimated (measurable) and no major protocol deviation (no important protocol deviation). This population was used for evaluable PK parameters and concentrations' mean/median plots and summary tables.

***Pharmacokinetic Tissue and fluid Population:***

<b>Tissue fluid PK Concentration Population</b>	The tissue fluid PK Concentration Population included all subjects who underwent VT/CT/CVF/RT/RF sampling following oral and/or IM injection and have at least one evaluable PK assay result in VT/CT/CVF/RT/RF. This population was used for the individual concentration listing and plot.
<b>Tissue fluid PK Parameter Population (IM)</b>	The evaluable tissue fluid Parameter Population included all subjects who underwent sampling following IM injection and have at least one evaluable parameter estimated in VT/CT/CVF/RT/RF. This population was used for the individual parameter listing.
<b>Evaluable Tissue fluid and PK Parameter Population (IM)</b>	The evaluable PK and tissue fluid Parameter Population included all subjects who underwent sampling following IM injection and have both evaluable PK and evaluable tissues fluid parameters estimated in VT/CT/CVF/RT/RF. This population was used for the parameter summary and mean/median plots, and ratios calculations.

**Interim Analysis**

There was no formal interim analysis.

### Final Analysis

Primary PK Analyses: Primary endpoints included CAB concentrations in blood plasma, VT, CT, CVF, RT and RF (as data permitted) in women and blood plasma, RT and RF in men up to Week 12. These concentrations were determined directly from concentration-time data from each matrix. Descriptive statistics and graphics were created to describe the primary PK endpoints of interest.

Secondary PK Analyses: Plasma and tissue/fluid concentration-time data were analyzed by noncompartmental methods with WinNonlin 5.2 or higher (Pharsight, Inc., Cary, NC). Pharmacokinetic parameters were estimated via noncompartmental analysis using the linear up/log down application of the trapezoidal rule for model 200 (extravascular administration) of the WinNonlin program. Calculations were based on the actual sampling times recorded during the study. The following PK parameters were calculated if available:

CVF: blood plasma, CT: blood plasma, VT: blood plasma, CT:CVF, VT:CVF ratio in women and, RT: blood plasma, and RT:RF ratios in males and females at matching time points where data permit during the injection phase.

$C_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-24)}$ ,  $AUC_{(0-12)}$ ,  $AUC_{(0-6)}$  and  $AUC_{(0-3)}$  and  $t_{1/2}$  in blood plasma and in CT, and CVF in females and RT and RF in males and females.

Ratios of time-matched AUCs tissue matrices/luminal fluid: blood plasma where data permitted.

CAB concentration in VT, CT, CVF, RT, RF and blood plasma on Day 29 of the oral lead-in phase prior to IM injection

Ratios were calculated for each subject. Evaluable PK parameters and calculated ratios were summarized by gender and/or overall for each matrix. A sex-based comparison was made for all the evaluable blood plasma PK parameters and estimated ratio between females vs. males and its associated 90% CI was provided. Covariates of BMI and other factors could also be considered in the model for the blood plasma PK parameter comparison. Cabotegravir concentration in each matrix from the oral lead-in phase could be compared with Weeks 4, 8, and 12 concentrations, if data permitted. The relationship between the plasma CAB PK concentration with time matched CVF, CT, VT, RT and/or RF was assessed with plots and by the SAS Proc Corr procedure.

Safety Analyses

No formal statistical analysis of the safety data was conducted. Safety data was summarized descriptively and listed according to GSK's Integrated Data Standards Library (IDSL) standards, or under the direct auspices of, Clinical Statistics, GSK.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

<b>Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)</b>	
<b>Demographics</b>	<b>Total (N=19)</b>
<b>Age in Years [Mean (SD)]</b>	33.3 (9.12)
<b>Sex [n (%)]</b>	
Female	10 (53)
Male	9 (47)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) [Mean (SD)]</b>	27.15 (3.303)
<b>Height (cm) [Mean (SD)]</b>	171.1 (10.18)
<b>Weight (kg) [Mean (SD)]</b>	79.43 (11.503)
<b>Ethnicity [n (%)]</b>	
Not Hispanic or Latino	19 (100)
<b>Race [n (%)]</b>	
Asian - East Asian Heritage	1 (5)
Black or African American	6 (32)
White - White/Caucasian/European Heritage	12 (63)

20. PK results

Median CAB plasma concentrations following a single IM dose of 600 mg were above 4\* protein adjusted (PA) - 90% maximal inhibitory concentration (IC90) (0.664 µg/mL) at Week 8 and above 1\*PA-IC90 (0.166 µg/mL) at Week 12. In general, median CAB concentrations in CT, CVF, RT, and VT were below 4\*PA-IC90 (0.664 µg/mL) through Day 3 to Week 4 and below 1\*PA-IC90 (0.166 µg/mL) at Week 12.

Median CAB plasma trough concentrations following a 30 mg QD dose were comparable to the observed trough concentrations after 30 mg oral dose (geometric mean [95% CI] of 4.20 [3.8, 4.7] in the LATTE Study and 4.22 µg/mL [4.0, 4.4] in LATTE-2 Study). In general, median CAB trough concentrations at the end of oral lead-in phase were above 1\*PA-IC90 (0.166 µg/mL) in all tissues/fluids and were above 4\*PA-IC90 (0.664 µg/mL) in CT and RF.

**Summary of CAB Plasma Concentrations at Select Visit by Gender and Treatment  
Following Oral CAB 30 mg QD and a Single CAB LA 600 mg IM Injection**

Regimen	Period	Visit	Median (Min, Max) ( $\mu\text{g/mL}$ )		
			Male (N=8)	Female (N=7)	Overall (N=15)
CAB 30 mg QD	Oral Lead-in Phase	Day 28	5.35 (2.19, 8.11)	6.97 (3.38, 8.78)	5.98 (2.19, 8.78)
CAB LA 600 mg IM Single Injection	Injection Phase	Day 3	3.32 (0.72, 3.83)	3.5 (0.95, 6.90)	3.39 (0.72, 6.9)
		Day 8	5.0 (1.01, 11.2)	3.6 (1.24, 9.63)	4.74 (1.01, 11.2)
		Week 4	2.02 (1.73, 5.12)	2.83 (0.80, 3.36)	2.36 (0.80, 5.12)

Summary of CAB Plasma Concentrations at Select Visit by Gender and Treatment Following Oral CAB 30 mg QD and a Single CAB LA 600 mg IM Injection					
Regimen	Period	Visit	Median (Min, Max) (µg/mL)		
			Male (N=8)	Female (N=7)	Overall (N=15)
CAB LA 600 mg IM Single Injection	Injection Phase	Week 8	0.74 (0.45, 3.1)	0.82 (0.33, 1.84)	0.82 (0.33, 3.1)
		Week 12	0.21 (0.07, 0.98)	0.28 (0.04, 1.31)	0.27 (0.04, 1.31)

Summary of CAB Tissue and Fluid Concentrations at Select Visit by Matrix Following Oral CAB 30 mg QD and a Single CAB LA 600 mg IM Injection							
Regimen	Period	Visit	Median (Min, Max) (µg/mL)				
			CT (N=7)	CVF (N=7)	RT (N=13)	RF (N=13) <sup>a</sup>	VT (N=7)
CAB 30 mg QD	Oral Lead-in	Day 28	1.10 (0.56, 2.12)	0.45 (0.16, 2.75)	0.59 (0.20, 1.17)	3.36 (0.91, 22.7)	0.54 (0.22, 1.56)
CAB LA 600 mg IM Single Injection	Injection Phase	Day 3	0.49 (0.19, 1.77)	0.29 (0.04, 2.63)	0.32 (0.05, 0.67)	0.69 (0.00, 6.63)	0.37 (0.06, 1.46)
		Day 8	0.48 (0.12, 2.54)	0.40 (0.17, 1.86)	0.46 (0.11, 0.95)	2.12 (0.77, 9.6)	-
		Week 4	0.55 (0.11, 0.77)	0.16 (0.02, 1.10)	0.28 (0.10, 0.45)	0.66 (0.04, 21.4)	-
		Week 8	0.12 (0.00, 0.41)	0.04 (0.02, 0.43)	0.06 (0.00, 0.31)	0.28 (0.03, 0.77)	0.15 (0.00, 0.40)
		Week 12	0.04 (0.00, 0.18)	0.02 (0.003, 0.50)	0.00 (0.00, 0.17)	0.09 (0.01, 6.12)	-

a. N=12 for RF CAB LA 600 mg

Across all visits, median CAB tissue to plasma concentration ratios following a single IM dose of 600 mg were 32% in RF, 16% in VT, 14% in CT, 9% in RT, and 8% in CVF. Median CAB tissue to plasma concentration ratios at the end of oral lead-in following a 30 mg QD dose were 45% in RF, 17% in CT, 14% in VT, 13% in CVF, and 10% in RT.

Median CAB tissue to fluid concentration ratio following a single IM dose of 600 mg was less than 1 in RT across all visits indicating higher distribution in RF than RT. However, median fluid concentrations were initially higher in CVF than CT and VT (Day 3 ratio <1) and by Week 8 fluid concentrations were lower than CT and VT (Week 8 ratio >2).

Median CAB tissue to fluid concentration ratio following a 30 mg QD dose was less than 1 in RT indicating higher distribution in RF than RT. However, median fluid concentrations in CVF were lower than CT and VT (Day 28 ratio >1).

Summary of CAB Tissue to Plasma Concentration Ratios by Visit and Across All Visits							
Regimen	Period	Visit	Median (Min, Max)				
			CVF/BP (N=7)	CT/BP (N=7)	RF/BP (N=12)	RT/BP (N=13)	VT/BP (N=7)
CAB 30 mg QD	Oral Lead-in	Day 28	0.133 (0.023, 0.357)	0.175 (0.105, 0.246)	0.447 (0.151, 10.4)	0.100 (0.073, 0.166)	0.143 (0.026, 0.178)
CAB LA 600 mg IM Single Injection	Injection Phase	Day 3	0.208 (0.018, 0.403)	0.255 (0.113, 0.270)	0.289 (0.00, 1.956)	0.090 (0.022, 0.106)	0.138 (0.064, 0.212)
		Day 8	0.142 (0.046, 0.291)	0.192 (0.096, 0.297)	0.546 (0.153, 4.871)	0.103 (0.082, 0.161)	-
		Week 4	0.047 (0.007, 0.436)	0.213 (0.034, 0.309)	0.298 (0.021, 11.38)	0.109 (0.072, 0.136)	-
		Week 8	0.035 (0.028, 0.231)	0.104 (0.00, 0.304)	0.230 (0.055, 1.855)	0.091 (0.00, 0.143)	0.180 (0.00, 0.340)
		Week 12	0.08 (0.022, 0.385)	0.055 (0.00, 0.139)	0.520 (0.079, 6.232)	0.00 (0.00, 0.158)	-
		All Visits	0.08 (0.007, 0.436)	0.139 (0.00, 0.309)	0.324 (0.00, 11.38)	0.091 (0.00, 0.161)	0.158 (0.00, 0.340)

BP=Blood plasma

Summary of CAB Tissue to Fluid Concentration Ratios by Visit					
Regimen	Period	Visit	Median (Min, Max)		
			CT/CVF (N=7)	VT/CVF (N=7)	RT/RF (N=12)
CAB 30 mg QD	Oral Lead-in	Day 28	1.444 (0.490, 5.34)	1.068 (0.487, 2.615)	0.186 (0.009, 0.675)
CAB LA 600 mg IM Single Injection	Injection Phase	Day 3	0.937 (0.67, 6.179)	0.572 (0.309, 9.436)	0.298 (0.042, 1.230)
		Day 8	1.022 (0.599, 3.09)	-	0.254 (0.022, 0.913)
		Week 4	1.306 (0.456, 7.489)	-	0.404 (0.008, 5.25)
		Week 8	2.242 (0.00, 11.04)	4.667 (0.00, 12.35)	0.443 (0.00, 1.654)
		Week 12	0.353 (0.00, 2.542)	-	0.00 (0.00, 0.578)



Time to maximum concentration (t<sub>max</sub>) in tissues was similar across all tissues and fluids and was consistent with plasma indicating instantaneous distribution into anatomical sites without any lag time. Exposures (C<sub>max</sub> and AUC(0-Wk12)) were higher in RF than other matrices.

Summary <sup>a</sup> of CAB Plasma and Tissue PK Parameters of Overall Population					
Parameter	Matrix				
	Plasma (N=15)	CVF (N=15)	CT (N=15)	RF (N=15)	RT (N=15)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5.04 (62%)	0.55 (118%)	0.81 (105%)	3.27 (172%)	0.50 (47%)
t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (days)	6.87 (3.89, 52.2)	7.00 (1.92, 83.9)	6.97 (1.92, 29.9)	7.01 (6.87, 79.9)	7.02 (6.88, 52.2)
AUC <sub>0-12h</sub> <sup>a</sup> (µg·h/mL)	2142 (59.2%)	203 (126%)	277 (104%)	1170 (192%)	206 (57.2%)
AUC <sub>0-24h</sub> <sup>a</sup> (µg·h/mL)	3214 (40.1%)	282 (125%)	385 (85.2%)	1576 (203%)	287 (38.7%)
AUC <sub>0-12</sub> <sup>a</sup> (µg·h/mL)	3639 (35.6%)	381 (108%)	350 (79%)	1345 (138%)	324 (54.8%)
AUC <sub>0-9</sub> <sup>a</sup> (µg·h/mL)	3992 (24.5%)	324 (121.4%)	523 (77%)	1841 (194%)	348 (35.5%)
AUC <sub>0-9</sub> <sup>c</sup> (µg·h/mL)	4172 (23.9%)	399 (100%)	696 (NA)	850 (43%)	292 (34.6%)
t <sub>1/2</sub> <sup>c</sup> (days)	19.1 (81.4%)	14.83 (79.4%)	15.14 (NA)	12.77 (3.5%)	23.65 (23.3%)
KA <sub>LA</sub> <sup>c</sup> (h <sup>-1</sup> )	0.00151 (81.4%)	NA	NA	NA	NA

KA<sub>LA</sub>: Absorption rate constant

NA: Not Applicable

a. Geometric mean (CV%)

b. t<sub>max</sub> is presented as Median (range)

c. N=14

Summary of CAB Tissue and Fluid to Plasma PK Parameter Ratios by Matrix

Parameter	Geometric Mean (95% CI)			
	CVF/BP (N=15)	CT/BP (N=15)	RF/BP (N=15)	RT/BP (N=15)
C <sub>max</sub>	0.134 (0.07, 0.260)	0.196 (0.157, 0.246)	0.622 (0.311, 1.245)	0.095 (0.081, 0.111)
AUC <sub>0-wk1</sub>	0.103 (0.043, 0.247)	0.155 (0.094, 0.256)	0.545 (0.233, 1.276)	0.10 (0.089, 0.113)
AUC <sub>0-wk3</sub>	0.093 (0.038, 0.227)	0.149 (0.068, 0.326)	0.485 (0.211, 1.111)	0.106 (0.091, 0.125)
AUC <sub>0-wk12</sub>	0.087 (0.023, 0.325)	0.123 (0.040, 0.383)	0.386 (0.140, 1.073)	0.109 (0.088, 0.135)

BP=Blood plasma

Following a single IM injection of 600 mg CAB LA, the correlations ( $r > 0.9$ ) between time-matched CAB plasma and tissue (RT, CT, and VT) concentrations were stronger than correlations ( $r < 0.7$ ) between plasma and fluid concentrations (CVF and RF) likely due to high variability in fluid concentrations. Following QD oral dose of CAB 30 mg, the correlations were stronger between plasma and tissue than between plasma and fluids. However, negative correlation was observed between plasma and RF concentrations likely due to high variability in RF concentrations.

In general, differences in plasma exposures varied between males and females; however, a trend towards lower C<sub>max</sub> in females than males was observed. Similarly, a longer t<sub>1/2</sub> in females than males was observed which was similar to that observed in historical studies.

Summary <sup>a</sup> of CAB Plasma PK Parameter Comparison between Gender			
PK Parameter	Male (N=8)	Female (N=7)	Female vs Male Ratio (90% CI)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	6.26	3.94	0.63 (0.34, 1.15)
AUC <sub>(0-24h)</sub> (µg*h/mL)	2285	1990	0.87 (0.47, 1.62)
AUC <sub>(0-48h)</sub> (µg*h/mL)	3342	3073	0.92 (0.60, 1.42)
AUC <sub>(0-72h)</sub> (µg*h/mL)	3710	3570	0.96 (0.64, 1.44)
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg*h/mL)	3829	4547	1.19 (0.91, 1.54)
t <sub>1/2</sub> (days)	14.6	25.1	1.72 (0.78, 3.79)

a. Geometric LS mean

## 21. Safety results

No deaths were reported during the study. All subjects reported at least 1 AE during the study. The number of subjects with AEs reported in the IM CAB LA 600 mg treatment period was higher than the AEs reported in the oral CAB 30 mg treatment period. A total of 86 AEs (during both periods) were reported during the study. A summary of AEs reported in ≥2 subjects is presented in the table below:

Summary of Adverse Events reported in ≥2 Subjects (Safety Population)			
Preferred term	Oral CAB 30 mg QD (N=19)	IM CAB LA 600 mg (N=17)	Total (N=19)
Any Event, n (%)	10 (53)	17 (100)	19 (100)
Injection site pain	NA	15 (88)	15 (79)
Gastroenteritis viral	3 (16)	0	3 (16)
Fatigue	1 (5)	1 (6)	2 (11)

Injection site erythema	NA	2 (12)	2 (11)
Pyrexia	0	2 (12)	2 (11)
Depression	0	2 (12)	2 (11)
Insomnia	0	2 (12)	2 (11)
Headache	0	2 (12)	2 (11)
Palpitations	0	2 (12)	2 (11)
Blood glucose increased	2 (11)	0	2 (11)

NA: Not applicable

All subjects receiving IM CAB also received oral CAB

Note: Oral CAB 30 mg QD = Cabotegravir 30 mg QD 28 days lead-in;

IM CAB LA 600 mg = Cabotegravir IM 600 mg (single dose).

No drug-related AEs were reported during the oral CAB 30 mg treatment period. Fifteen subjects had drug-related AEs during the IM CAB LA 600 mg treatment period. All 15 subjects had at least 1 injection-related AE.

#### Summary of Drug-Related Adverse Events (Safety Population)

Preferred term	Oral CAB 30 mg QD (N=19)	IM CAB 600 mg (N=17)	Total (N=19)
Any Event, n (%)	0	15 (88)	15 (79)
Injection site pain	NA	14 (82)	14 (74)
Injection site erythema	NA	2 (12)	2 (11)
Gait disturbance	0	1 (6)	1 (5)
Injection site induration	NA	1 (6)	1 (5)
Injection site pruritus	NA	1 (6)	1 (5)
Injection site reaction	NA	1 (6)	1 (5)
Injection site swelling	NA	1 (6)	1 (5)
Myalgia	0	1 (6)	1 (5)
Insomnia	0	1 (6)	1 (5)

Note: Oral CAB 30 mg QD = Cabotegravir 30 mg QD 28 days lead-in;

IM CAB LA 600 mg = Cabotegravir IM 600 mg (single dose).

Two subjects experienced 11 serious adverse events (SAEs) during the study. 1 subject reported 1 SAE and 1 subject reported 10 SAEs.

A 27-year-old female reported spontaneous abortion on Day 405. The event resolved

50 days after onset. The reporting investigator did not consider the spontaneous abortion reasonably attributable to CAB.

A 44-year-old female experienced a total of 10 SAEs during the study (table below). The reporting investigator did not consider these SAEs reasonably attributable to CAB.

**SAEs for 1 Subject**

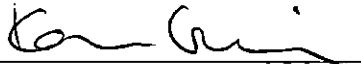
SAE(s) reported		Day on which the event occurred after the 1 <sup>st</sup> dose of:		Outcome
Grade	Event	Oral CAB	IM CAB LA	
Grade 2	Anisocoria	61	21	Resolved the next day
Grade 1	Migraine with aura			
Grade 4	Serotonin syndrome	104	64	Resolved 14 days after onset
Grade 2	Deep vein thrombosis	111	71	Resolved at the time of the last available report
Grade 4	Cerebral haemorrhage	117	77	Was still recovering at the time of the last available report
Grade 3	Aphasia	119	79	Resolved 70 days after onset
Grade 3	Dysphagia	122	82	Resolved 26 days after onset
Grade 2	Urinary tract infection	124	84	Resolved 10 days after onset
Grade 3	Dyspnoea	277	237	Resolved 2 days after onset
Grade 3	Post-traumatic stress disorder	328	288	Resolved 10 days after onset

Clinical laboratory evaluations

There were no obvious trends in clinical laboratory abnormalities between doses of the study treatment or the routes of administration.

Vital Signs and Electrocardiogram (ECG)

None of the subjects had any clinically significant abnormal Vital Sign and ECG findings.

22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma CAB PK was consistent with prior studies and CAB concentrations in tissue and fluid were proportional to plasma over time.</li> <li>• Correlations with plasma concentrations were stronger for mucosal tissues (RT, CT, VT) than for luminal fluids (CF and RF).</li> <li>• Tissue concentrations were 1/6<sup>th</sup> (CT, VT) to 1/10<sup>th</sup> (RT) of plasma concentrations.</li> <li>• With sufficient distribution into mucosal tissues associated with sexual HIV transmission, CAB tissue: plasma ratios may serve as important measurements in evaluating CAB LA as an effective PrEP agent.</li> </ul>
Applicant (registration certificate holder)	 <hr/> (signature)  Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 18**  
**Дослідження ID-201767**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 1, багатокомпонентне фармакокінетичне дослідження каботегравіру пролонгованої дії у здорових дорослих добровольців, дослідження 201767
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	з [27 лютого 2017] – [25 липня 2019]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 19 фактична кількість суб'єктів дослідження: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначити фармакокінетичні ( PK) концентрації каботегравіру ( САВ) після тривалої дії ( LA) у плазмі крові та у тканинах піхви (VT), шийки матки (СТ) та цервіковагінальної рідини (CVF) у здорових жінок, а також у тканинах прямої кишки (RT) та ректальній рідині (RF) у здорових чоловіків та жінок (за наявними даними) після одноразового введення 600 мг внутрішньом'язово (IM)</li> </ul> <b>Вторинні</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняти концентрації РК після одноразового в/в введення дози САВ LA 600 мг у VT, CT та CVF відносно плазми крові та CVF у здорових жінок, а також у RT та RF відносно плазми крові та RF у здорових чоловіків та жінок (наскільки це дозволяють дані).</li> <li>• Описати профіль РК САВ LA у плазмі крові та CT, CVF у здорових жінок, а також у RT та RF у здорових чоловіків та жінок (за наявними даними) після одноразового введення 600 мг внутрішньовенно.</li> <li>• Визначити концентрацію "корита", що досягається після багаторазового перорального прийому САВ 30 мг один раз на добу (QD) до стаціонарного стану у плазмі крові та VT, CT та CVF у здорових жінок, а також у RT та RF у здорових чоловіків та жінок (за наявними даними).</li> <li>• Оцінити безпеку та переносимість САВ після багаторазового перорального застосування та одноразового внутрішньовенного введення у здорових суб'єктів.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Це було відкрите дослідження I фази за участю здорових добровольців з метою оцінки РК САВ після багаторазового перорального застосування та одноразового застосування LA у плазмі крові, анатомічних тканинах та секретах, що асоціюються з передачею ВІЛ-1 статевим шляхом: VT, CT, CVF, RT і RF.</li> <li>• Дослідження складалося зі скринінгового періоду, 28-денної фази перорального прийому САВ у дозі 30 мг один раз на добу з наступним 14-42-денним періодом виведення, а також одноразової внутрішньовенної дози САВ LA 600 мг з компартментним відбором зразків РК протягом до 12 тижнів. Учасники поверталися для оцінки безпеки та відбору зразків плазми крові на 24-му та 36-му тижнях після ін'єкції, і всі учасники повинні були пройти контрольний візит на 52-му тижні після ін'єкції або візит для відміни, якщо учасник припинив участь раніше.</li> <li>• Приблизно 20 здорових осіб з 2 клінічних центрів повинні були бути включені в дослідження, так що приблизно 16 досліджуваних (8 чоловіків і 8 жінок) отримали дозу САВ LA IM під контролем УЗД і виконали компартментний відбір зразків РК. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) без контрастного підсилення була проведена у підгрупі до 4 чоловіків і 4 жінок у лікарні Джона Гопкінса в Балтіморі, штат Меріленд. Оцінювані суб'єкти були визначені як такі, що досягли принаймні однієї первинної кінцевої точки РК без суттєвих відхилень від протоколу.</li> </ul>



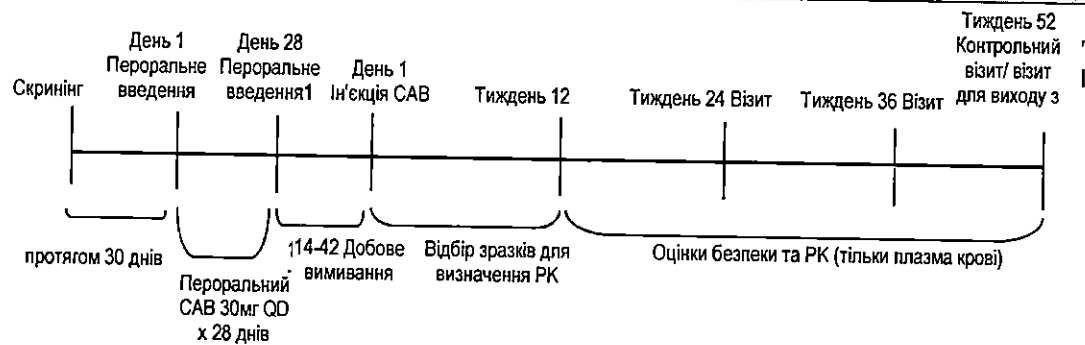
- Якщо учасники передчасно припиняють участь у дослідженні, на розсуд спонсора після консультації з дослідником можуть бути залучені додаткові суб'єкти на заміну. Заміщений суб'єкт отримає таке ж лікування та процедури згідно з протоколом, як і суб'єкт, що припинив участь у дослідженні.
- Кожен суб'єкт брав участь у дослідженні протягом приблизно 66 тижнів. Дизайн дослідження представлений у таблиці та на рисунку нижче.

#### Дизайн дослідження\*

Скринінг	Перорально Привести в	Вимивання	Ін'єкція САВ та компаратментний відбір зразків РК	Безпека/ Забір плазми крові	Візит для подальшого спостереження/виведення з програми
Протягом 30 днів після 1-ї пероральної дози САВ	Пероральна таблетка САВ 30 мг QD x 4 тижні	Не вводили препарат 14 - 42 дні	Разова 600 мг Доза САВ LA для Забір зразків тканин / ліквору / плазми крові до 12 тижнів після ін'єкції	Оцінки безпеки та відбір зразків плазми крові для визначення РК проводилися через 24 та 36 тижнів після прийому дози	Через 52 тижні після ін'єкції були проведені подальші дослідження

\*З огляду на те, що в протоколі передбачено цервікально-вагінальний забір зразків, час і тривалість менструації враховувалися при плануванні скринінгу, пероральної фази введення та ін'єкції.

#### Схема дослідження



1. На додаток до компартментного дослідження РК після ін'єкції САВ LA, пацієнти проходили дослідження РК плазми крові та CT/VT/CVF (жінки) та/або RT/RF після 28-го дня

12. Основні критерії включення	перорального введення, на 29-й день. У дослідженні брали участь здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років включно з масою тіла $\geq 40$ кг та індексом маси тіла ( ВМТ) в межах 18,5-35 кг/м <sup>2</sup> (включно).																															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1039 338 1308 402" rowspan="2">Найменування лікарського засобу:</th> <th colspan="2" data-bbox="1554 347 1845 379">Лікування в дослідженні</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1420 379 1599 402">Пероральні САВ</th> <th data-bbox="1711 379 2047 411">САВ LA, суспензія для ін'єкцій</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1039 402 1308 587">Опис лікарської форми:</td> <td data-bbox="1308 402 1688 587">GSK12657443, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіптомелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237</td> <td data-bbox="1688 402 2092 587">Стерильна суспензія для ін'єкцій</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 587 1308 619">Лікарська форма:</td> <td data-bbox="1308 587 1688 619">Таблетки</td> <td data-bbox="1688 587 2092 619">Флакон</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 619 1308 721">Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:</td> <td data-bbox="1308 619 1688 721">Рівень дози: 1 таблетка Дозування таблетки: 30 мг</td> <td data-bbox="1688 619 2092 721">Кожен флакон містить 400 мг/2 мл суспензії САВ Рівень дози: 600 мг (3 мл)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 721 1308 753">спосіб застосування:</td> <td data-bbox="1308 721 1688 753">Застосовувати перорально, QD</td> <td data-bbox="1688 721 2092 753">Внутрішньом'язова ін'єкція</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 753 1308 970">Вказівки щодо застосування лікарського засобу:</td> <td data-bbox="1308 753 1688 970">По 1 таблетці перорально кожні 24 години</td> <td data-bbox="1688 753 2092 970">Флакон з суспензією обережно перевертали на 20 секунд, щоб повторно суспендувати осад. Після того, як бульбашки зникли, за допомогою шприца відбирали необхідний об'єм суспензії для внутрішньовенної ін'єкції.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 970 1308 1091">Опис зовнішнього вигляду:</td> <td data-bbox="1308 970 1688 1091">Таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті оболонкою, овальної форми</td> <td data-bbox="1688 970 2092 1091">Стерильна суспензія від білого до злегка рожевого кольору, що містить 400 мг/2 мл САВ для введення шляхом внутрішньовенної ін'єкції</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 1091 1308 1219">Спосіб індивідуалізації дозування:</td> <td data-bbox="1308 1091 1688 1219">По одній таблетці 30 мг один раз на день протягом 4 тижнів.</td> <td data-bbox="1688 1091 2092 1219">1 x 3 мл ін'єкції внутрішньовенно (3 мл [600 мг]) одноразово в 1-й день фази ін'єкцій.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 1219 1308 1315">Номер серії(й):</td> <td data-bbox="1308 1219 1688 1315">Партія №142384489, Партія №152394828, Партія №162396550</td> <td data-bbox="1688 1219 2092 1315">Партія №142385644, Партія №162397422, Партія №162400223</td> </tr> </tbody> </table>			Найменування лікарського засобу:	Лікування в дослідженні		Пероральні САВ	САВ LA, суспензія для ін'єкцій	Опис лікарської форми:	GSK12657443, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіптомелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237	Стерильна суспензія для ін'єкцій	Лікарська форма:	Таблетки	Флакон	Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Рівень дози: 1 таблетка Дозування таблетки: 30 мг	Кожен флакон містить 400 мг/2 мл суспензії САВ Рівень дози: 600 мг (3 мл)	спосіб застосування:	Застосовувати перорально, QD	Внутрішньом'язова ін'єкція	Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	По 1 таблетці перорально кожні 24 години	Флакон з суспензією обережно перевертали на 20 секунд, щоб повторно суспендувати осад. Після того, як бульбашки зникли, за допомогою шприца відбирали необхідний об'єм суспензії для внутрішньовенної ін'єкції.	Опис зовнішнього вигляду:	Таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті оболонкою, овальної форми	Стерильна суспензія від білого до злегка рожевого кольору, що містить 400 мг/2 мл САВ для введення шляхом внутрішньовенної ін'єкції	Спосіб індивідуалізації дозування:	По одній таблетці 30 мг один раз на день протягом 4 тижнів.	1 x 3 мл ін'єкції внутрішньовенно (3 мл [600 мг]) одноразово в 1-й день фази ін'єкцій.	Номер серії(й):	Партія №142384489, Партія №152394828, Партія №162396550	Партія №142385644, Партія №162397422, Партія №162400223
Найменування лікарського засобу:	Лікування в дослідженні																															
	Пероральні САВ	САВ LA, суспензія для ін'єкцій																														
Опис лікарської форми:	GSK12657443, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіптомелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237	Стерильна суспензія для ін'єкцій																														
Лікарська форма:	Таблетки	Флакон																														
Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Рівень дози: 1 таблетка Дозування таблетки: 30 мг	Кожен флакон містить 400 мг/2 мл суспензії САВ Рівень дози: 600 мг (3 мл)																														
спосіб застосування:	Застосовувати перорально, QD	Внутрішньом'язова ін'єкція																														
Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	По 1 таблетці перорально кожні 24 години	Флакон з суспензією обережно перевертали на 20 секунд, щоб повторно суспендувати осад. Після того, як бульбашки зникли, за допомогою шприца відбирали необхідний об'єм суспензії для внутрішньовенної ін'єкції.																														
Опис зовнішнього вигляду:	Таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті оболонкою, овальної форми	Стерильна суспензія від білого до злегка рожевого кольору, що містить 400 мг/2 мл САВ для введення шляхом внутрішньовенної ін'єкції																														
Спосіб індивідуалізації дозування:	По одній таблетці 30 мг один раз на день протягом 4 тижнів.	1 x 3 мл ін'єкції внутрішньовенно (3 мл [600 мг]) одноразово в 1-й день фази ін'єкцій.																														
Номер серії(й):	Партія №142384489, Партія №152394828, Партія №162396550	Партія №142385644, Партія №162397422, Партія №162400223																														
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД																															
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен/парацетамол у дозах $\leq 2$ г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні) можна було приймати лише за медичною необхідністю під час																															

	дослідження, за винятком заборонених препаратів, описаних у розділі 4.5.4.2 Звіту з клінічного дослідження ( CSR).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрації, що спостерігалися на 3-й день (C48h), 8-й день (Cd8), 4-й тиждень (CWk4), 8-й тиждень (CWk8) та 12-й тиждень (CWk12) у плазмі крові та у СТ, а також у CVF у жінок, а також у RT та RF у чоловіків та жінок (за наявними даними) після введення одноразової дози САВ 600 мг внутрішньовенно.</li> <li>• Концентрації VT спостерігалися на 3-й день (C48h) та 8-й тиждень (CWk8) у жінок, які отримували одноразову дозу САВ 600 мг внутрішньовенно.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінювали співвідношення концентрацій, включаючи VT: плазма крові, СТ: плазма крові, CVF: плазма крові, СТ: CVF, VT: CVF у жінок та RT: плазма крові, RF: плазма крові та RT: RF у чоловіків та жінок (якщо дозволяли дані) у відповідні часові точки.</li> <li>• Максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) і час максимальної концентрації (t<sub>max</sub>) у плазмі крові та у матрицях СТ, CVF, RT, RF.</li> <li>• Площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до останньої кількісно вимірюваної точки часу (AUC(0-last)), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності (AUC(0-∞)), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до 4-го тижня (AUC(0-Wk4)), площа під кривою "концентрація-час" від нуля до 8-го тижня (AUC(0-Wk8)), площа під кривою "концентрація-час" від нуля до 12-го тижня (AUC(0-Wk12)) та уявний період напіввиведення з термінальної фази (t<sub>1/2</sub>) у плазмі крові, СТ, CVF, RT, RF, якщо це дозволено даними.</li> <li>• Тканина: плазма крові та рідина: плазма крові співвідношення AUC інтервалів, зазначених вище.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрація САВ (С24) після перорального застосування у VT, CT, CVF, RT, RF та плазмі крові.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), клінічні лабораторні аналізи та оцінку життєво важливих показників
18. Статистичні методи	<p><b><u>Гіпотези</u></b></p> <p>Основними завданнями цього дослідження були оцінка РК САВ LA у плазмі крові, а також у тканинах і секретах піхви, шийки матки та прямої кишки після одноразового прийому 600 мг внутрішньовенного введення. Жодних формальних статистичних гіпотез не перевірялося. Там, де це було доцільно, був використаний підхід оцінки, і були побудовані точкові оцінки та довірчі інтервали (СІ). Формального порівняння не було.</p> <p><b><u>Обґрунтування розміру вибірки</u></b></p> <p>Формального розрахунку потужності або розміру вибірки для цього дослідження не проводилося. Приблизно 20 здорових добровольців з 2 клінічних центрів мали бути зараховані до пероральної фази дослідження таким чином, щоб приблизно 16 досліджуваних (8 чоловіків і 8 жінок) отримали ін'єкцію САВ ІМ і пройшли 12-тижневий відбір зразків РК.</p> <p>Ґрунтуючись на даних про РК, отриманих у попередніх дослідженнях тканинної РК, а також на складності та інтенсивності відбору зразків плазми і тканин у цьому дослідженні, запропонований розмір вибірки з 16 піддослідних (8 жінок і 8 чоловіків) дозволить провести інформативну оцінку та опис параметрів РК.</p> <p><b><u>Аналіз населення</u></b></p> <p><i>Скринінговане населення:</i> Всі суб'єкти, які підписали форму згоди та були зараховані до дослідження, були включені до скринінгової популяції.</p> <p><i>Вибірка для оцінки безпеки:</i> Всі суб'єкти, які були включені в дослідження і отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування, були включені в Популяцію безпеки. Ця популяція була використана для аналізу безпеки, а також для представлення та узагальнення вихідних/демографічних характеристик.</p>

**Фармакокінетичні популяції плазми:**

Фармакокінетика Концентрація в плазмі крові в популяції	Популяція визначення концентрації РК в плазмі включала всіх суб'єктів, які пройшли відбір зразків плазми та компартментного РК після пероральної та/або внутрішньовенної ін'єкції та мали результати аналізу РК, які можна було оцінити. Ця популяція була використана для складання списку концентрацій та побудови індивідуальних графіків залежності концентрації від часу.
Фармакокінетичний Параметр плазми Популяція	Популяція параметрів плазми крові включала всіх осіб, яким після ін'єкції ІМ було проведено забір зразків плазми крові та компартментного РК та оцінено параметри РК. Цю популяцію було використано для переліку параметрів РК.
Оцінюваний Фармакокінетичний Параметр плазми Резюме Популяція	Популяція параметрів РК плазми включала всіх суб'єктів, у яких було проведено забір зразків плазми після повторної ін'єкції ІМ, у яких були оцінені параметри РК, що піддаються оцінці (вимірювані), і які не мали значних відхилень від протоколу (не мали значних відхилень від протоколу). Ця папуляція була використана для побудови графіків середніх/медіанних значень параметрів і концентрацій РК, що оцінюються, а також зведених таблиць.

**Фармакокінетика Тканини та рідини Популяція:**

Тканинна рідина РК Концентрація Популяція	Популяція концентрації РК в тканинній рідині включала всіх суб'єктів, які пройшли VT/КТ/CVF/RT/RF відбір проб після пероральної та/або внутрішньовенної евакуації та мали принаймні один оцінюваний результат аналізу на РК п VT/КТ/CVF/RT/RF. Ця популяція була використана для складання списку індивідуальних концентрацій та побудови графіків.
Параметр тканинної рідини РК Популяція параметра (ІМ)	Популяція оцінюваних параметрів тканинної рідини включала всіх суб'єктів, які пройшли забір зразків після ін'єкції ІМ і мали принаймні один оцінюваний параметр, оцінений у VT/СТ/CVF/RT/RF. Для визначення індивідуальних параметрів було використано тисячну популяцію.
Оцінюваний Популяція параметрів тканинної рідини та РК (ІМ)	Популяція оцінюваних параметрів РК та тканинної рідини включала всіх пацієнтів, у яких було проведено забір зразків після ін'єкції ІМ і які мали оцінювані параметри РК та тканинної рідини, що оцінюються в VT/СТ/CVF/RT/RF. Ця сукупність була використана для зведення параметрів зв'язку, побудови графіків середнього/медіанного значення та обчислення коефіцієнтів.

**Проміжний аналіз**

Формального проміжного аналізу не проводилося.

#### Остаточний аналіз

Первинний аналіз РК: Первинні кінцеві точки включали концентрацію САВ в плазмі крові, VT, CT, CVF, RT і RF (наскільки дозволяли дані) у жінок і плазмі крові, RT і RF у чоловіків до 12-го тижня. Ці концентрації були визначені безпосередньо з даних «концентрація-час» з кожної матриці. Для опису первинних кінцевих точок РК, що представляють інтерес, були створені описова статистика та графіки.

Вторинний аналіз РК: Дані про концентрацію-час у плазмі та тканинах/рідині аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 5.2 або вище (Pharsight, Inc., Cary, NC). Фармакокінетичні параметри оцінювали за допомогою некомпартментного аналізу із застосуванням лінійного вгору/вниз правила трапеції для моделі 200 (позасудинне введення) програми WinNonlin. Розрахунки базувалися на фактичному часі вибірки, зафіксованому під час дослідження. Наступні параметри РК були розраховані, якщо вони були доступні:

CVF: плазма крові, CT: плазма крові, VT: плазма крові, співвідношення CT: CVF, VT: CVF у жінок і, RT: плазма крові та співвідношення RT: RF у чоловіків і жінок у відповідні моменти часу, якщо дозволяють дані, під час фази ін'єкції.

$t_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC(0- $\infty$ ), AUC(0-нерозбірливо), AUC(0-нерозбірливо), AUC(0-нерозбірливо) і AUC(0-Wk 12) та  $t_{1/2}$  у плазмі крові і в КТ, а також CVF у жінок та RT і RF у чоловіків і жінок. Співвідношення узгоджених у часі AUC тканинних матриць/люмінесцентної рідини: плазма крові, де це дозволяють дані.

Концентрація САВ у VT, CT, CVF, RT, RF та плазмі крові на 29-й день фази перорального введення перед ін'єкцією IM

Коефіцієнти були розраховані для кожного суб'єкта. Оцінювані параметри РК та розраховані співвідношення були підсумовані за статтю та/або загалом для кожної матриці. Було проведено порівняння за статтю для всіх оцінюваних параметрів РК плазми крові та надано оціночне співвідношення між жінками та чоловіками, а також відповідний 90% CI. Коваріанти BMI та інші фактори також можуть бути враховані в моделі для порівняння параметрів РК плазми крові. Концентрацію каботегравіру в кожній матриці з фази перорального введення можна було порівняти з концентрацією на 4-му, 8-му та 12-му тижнях, якщо це дозволяли дані. Взаємозв'язок між концентрацією САВ РК у плазмі крові та часовими CVF, CT, VT, RT та/або RF оцінювали за допомогою

графіків та за допомогою процедури SAS Proc Corr.

Аналіз безпеки

Формальний статистичний аналіз даних з безпеки не проводився. Дані з безпеки були узагальнені описово та перераховані відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних GSK (IDSL) або під безпосередньою егідою відділу клінічної статистики GSK.

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

Демографічні та початкові характеристики (безпечна популяція)	
Демографічні дані	Всього (N=19)
Вік (років) [Середнє значення (SD)]	33,3(9,12)
Стать [n (%)]	
Жіноча	10(53)
Чоловіча	9(47)
BMI (кг/м <sup>2</sup> ) [Середнє значення (SD)]	27,15(3,303)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	171,1(10,18)
Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	79,43(11,503)
Етнічна приналежність [n (%)]	
Не іспаномовні чи латиноамериканці	19(100)
Раса [n (%)]	
Азіатське- східноазіатського походження	1(5)
Чорношкірі або афро-американці	6(32)
Білошкірі/європейського походження	12(63)

20. Результати ефективності

Середні концентрації САВ у плазмі крові після одноразового в/в введення 600 мг були вищими за 4\* поправку на білок (РА) - 90% максимальної інгібуючої концентрації (IC90) (0,664µг/мл) на 8-му тижні та вищими за 1\*РА-IC90 (0,166µг/мл) на 12-му тижні. Загалом, середні концентрації САВ в СТ, CVF, RT і VT були нижче 4\*РА-IC90 (0,664µг/мл) з 3-го по 4-й тиждень і нижче 1\*РА-IC90 (0,166µг/мл) на 12-му тижні.

Середні концентрації САВ у плазмі крові після прийому дози 30 мг QD були порівнянними зі спостережуваними концентраціями після прийому дози 30 мг перорально (середнє геометричне значення [95% CI] 4,20 [3,8, 4,7] у дослідженні LATTE та 4,22µг/мл [4,0, 4,4] у дослідженні LATTE-2). Загалом, середні концентрації САВ в кінці фази перорального введення були вище 1\*РА-IC90 (0,166µг/мл) у всіх тканинах/рідинах та вище 4\*РА-IC90 (0,664µг/мл) у СТ та RF.

Резюме концентрацій САВ у плазмі крові під час вибраного візиту за статтю та лікуванням після перорального прийому САВ 30 мг QD та одноразової ін'єкції САВ LA 600 мг внутрішньом'язово

СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін, макс) (мкг/мл)		
			Чоловіки (N=8)	Жіноча (N=7)	Загалом (N=15)
САВ 1 р/д мг SD	Пероральне введення Фаза	День 28	5,35 (2,19,8, 11)	6,97 (3,38,8, 78)	5,98 (2,19,8, 78)
САВ LA 600 мг IM Одноразова ін'єкція	Фаза ін'єкції	День 3	3,32 (0,72,3, 83)	3,5 (0,95,6, 90)	3,39 (0,72,6, 9)
		День 8	5,0 (1,01,11,2)	3,6 (1,24,9, 63)	4,74 (1,01,11,2)
		Тиждень 4	2,02 (1,73,5, 12)	2,83 (0,80,3, 36)	2,36 (0,80,5, 12)



Резюме концентрацій САВ у плазмі крові під час вибраного візиту за статтю та лікуванням після перорального прийому САВ 30 мг QD та одноразової ін'єкції САВ LA 600 мг внутрішньом'язово

СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін. макс) (мкг/мл)		
			Чоловіки (N=8)	Жіноча (N=7)	Загалом (N=15)
САВ LA 600 мг IM Одноразова ін'єкція	Фаза ін'єкції	Тиждень 8	0,74 (0,45,3, 1)	0,82 (0,33,1, 84)	0,82 (0,33,3,1)
		Тиждень 12	0,21 (0,07,0, 98)	0,28 (0,04,1, 31)	0,27 (0,04,1, 31)

Резюме концентрацій САВ у тканинах та рідині під час вибраного візиту за матрицею після перорального введення САВ 30 мг QD та одноразової ін'єкції САВ LA 600 мг внутрішньовенно

СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін. макс) (мкг/мл)				
			СТ (N=7)	CVF (N=7)	RT (N=13)	RF (N=13) <sup>2</sup>	VT (N=7)
САВ 30 мг 1 р/д	Пероральне введення	День 28	1,10 (0,56,2,12)	0,45 (0,16; 2,75)	0,59 (0,20,1, 17)	3,36 (0,91,22,7)	0,54 (0,22,1, 56)
САВ LA 600 мг IM Одноразова ін'єкція	Фаза ін'єкції	День 3	0,49 (0,19,1, 77)	0,29 (0,04,2, 63)	0,32 (0,05,0, 67)	0,69 (0,00,6, 63)	0,37 (0,06,1, 46)
		День 8	0,48 (0,12,2, 54)	0,40 (0,17,1, 86)	0,46 (0,11,0, 95)	2,12 (0,77,9, 6)	-
		Тиждень 4	0,55 (0,11,0, 77)	0,16 (0,02,1, 10)	0,28 (0,10,0, 45)	0,66 (0,04,21,4)	-
		Тиждень 8	0,12 (0,00,0, 41)	0,04 (0,02; 0,43)	0,06 (0,00, 0,31)	0,28 (0,03,0, 77)	0,15 (0,00, 0,40)
		Тиждень 12	0,04 (0,00,0, 18)	0,02 (0,003; 0,50)	0,00 (0,00, 0,17)	0,09 (0,01,6, 12)	-

a. N= 12 для RF САВ LA 600 мг

У всіх візитах середнє співвідношення концентрації САВ у тканині та плазмі після одноразового в/в введення 600 мг становило 32% при RF, 16% при VT, 14% при СТ, 9% при RT і 8% при CVF. Середнє співвідношення концентрації САВ у тканині та плазмі крові наприкінці перорального введення дози 30 мг QD становило 45% у RF, 17% у СТ,

14% у VT, 13% у CVF та 10% у RT.

Середнє співвідношення концентрації САВ у тканині та рідині після одноразової внутрішньовенної дози 600 мг було менше 1 при RT у всіх візитах, що свідчить про більший розподіл у RF, ніж у RT. Однак, медіана концентрації рідини спочатку була вищою при CVF, ніж при СТ і VT (співвідношення на 3-й день <1), а на 8-му тижні концентрація рідини була нижчою, ніж при СТ і VT (співвідношення на 8-му тижні >2).

Середнє співвідношення концентрації САВ у тканині та рідині після прийому дози 30 мг QD було менше 1 у RT, що вказує на вищий розподіл у RF, ніж у RT. Однак середня концентрація рідини в CVF була нижчою, ніж у СТ і VT (співвідношення на 28-й день >1).

**Зведені дані про співвідношення концентрації САВ у тканині та плазмі крові за візитами та за всіма візитами.**

СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін, макс)				
			CVF/BP (N=7)	CT/BP (N=7)	RF/BP (N=12)	RT/BP (N=13)	VT/BP (N=7)
САВ 30 мг 1 р/д	Пероральне введення	День 28	0,133 (0,023, 0357)	0,175 (0 105,0, 246)	0,447 (0 151,10, 4)	0,100 (0 073,0, 166)	0,143 (0 026,0, 178)
САВLA 600 мг IM Одноразова ін'єкція	Фаза ін'єкції	День 3	0,208 (0 018,0, 403)	0,255 (0 113,0, 270)	0289 (0,00, 1956)	0090 (0,022, 0,106)	0,138 (0 064,0, 212)
		День 8	0,142 (0 046,0, 291)	0,192 (0 096,0, 297)	0546 (0.153.4 871)	0,103 (0082 0,161)	-
		Тиждень 4	0,047 (0007,0, 436)	0,213 (0 034,0, 309)	0298(0021,1138)	0,109 (0 072,0, 136)	-
		Тиждень 8	0,035 (0,028, 0231)	0,104 (0,00,0304)	0,230 (0 055,1, 855)	0091 (0.00.0.143)	0,180 (0,00,0, 340)
		Тиждень	0,08 (0 022,0, 385)	0,055 (0,00,0, 138)	0520 (0.079.6.232)	0,00 (0.00.0.158)	.
		Всі відвідування	0,08 (0 007,0, 436)	0,139 (0,00,0, 309)	0,324 (0,00,11,38)	0091 (0.00.0.161)	0,158 (0,00,0, 340)

BP = плазма крові

**Зведені дані про співвідношення концентрації тканин і рідини САВ за візитами**

СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін, макс)		
			CT/CVF (N=7)	VT/CVF (N=7)	RT/RF (N=12)
САВ 1 р/д мг SD	Пероральне введення	День 28	1,444 (0,490, 5,34)	1,068 (0 487,2. 615)	0,186 (0 309,0, 675)
САВ LA 600 мг IM	Фаза ін'єкції	День 3	0,937	0,572	0,298

	Одноразова ін'єкція		(0,67,6, 179)	(0309. 9,436)	(0,042; 1,230)
		День 8	1,022 (0,599; 3,09)	-	0,254 (0322 0,913)
		Тиждень 4	1,306 (0,456; 7,489)	-	0,404 (0,008, 5,25)
		Тиждень 8	2,242 (0,00,11,04)	4,667 (0,00,12,35)	0,443 (0,00. 1654)
		Тиждень 12	0,353 (0,00, 2,542)	•	0,00 (0,00; 0578)

Час досягнення максимальної концентрації ( $t_{max}$ ) у тканинах був однаковим у всіх тканинах і рідинах і відповідав плазмі, що свідчить про миттєвий розподіл в анатомічних ділянках без будь-якого часу затримки. Експозиції ( $C_{max}$  та  $AUC(0-Wk12)$ ) були вищими на RF, ніж на інших матрицях.

Узагальнені дані щодо параметрів САВ плазми крові та тканинного РК у загальній популяції					
Параметр	Матриця				
	Плазма (N=15)	CVF (N=15)	СТ (n=15)	RF (N=15)	RT (N=15)
$C_{max}$ (мкг/мл)	5,04(62%)	0,55(118%)	0,81(105%)	3,27(172%)	050(47%)
$t_{max}^b$ (днів)	6,87 (3,89,52,2)	7,00 (1,92, 839)	6,97 (1,92 29,9)	7,01 (6,87, 79,9)	7,02 (6,88, 522)
$AUC_{(0-Wk4)}$ (мкг*год/мл)	2142(59,2%)	203(126%)	277 (104%)	1170(192%)	206 (57,2%)
$AUC_{(0-Wk8)}$ (мкг*год/мл)	3214(40,1%)	282(125%)	365(852%)	1576(203%)	287(38,7%)
$AUC_{(0-Wk12)}$ (мкг*год/мл)	3639(35,6%)	381(108%)	350(79%)	1345(138%)	324(54,8%)
$AUC_{(0-1)}$ (мкг*год/мл)	3992(24,5%)	324(121,4%)	523(77%)	1841(194%)	348(35,5%)
$AUC_{(0-\infty)}^c$ (мкг*год/мл)	4172(23,9%)	399(100%)	696 (НД)	850(43%)	292(34,6%)
$t_{1/2}^c$ (днів)	19,1(81,4%)	14,83 (79,4%)	15,14 (НД)	12,77(3,5%)	23,65(23,3%)
$KA_{LA}^c$	0,00151 (81,4%)	НД	НД	НД	НД

$KA_{LA}$ : Константа швидкості всмоктування

НД: Не застосовується

a. Середнє геометричне (CVb%)

b.  $t_{max}$  представлено як медіану (діапазон)

c. N=14

Узагальнення співвідношень параметрів РК тканин та рідини САВ до плазми крові за матрицями

Параметр	Середнє геометричне(95% CI)			
	CVF/BP (N=15)	CT/BP (N=5)	RF/BP (N=15)	RT/BP (N=15)
$C_{max}$	0,134 (0,07,0,260)	0,196 (0,157,0,246)	0,622 (0,311,1,245)	0,095 (0,081,0,111)
$AUC_{(0-wk4)}$	0,103 (0,043,0,247)	0,155 (0,094,0,256)	0,545 (0,233,1,276)	0,10 (0,089,0,113)
$AUC_{(0-wk6)}$	0,093 (0,038,0,227)	0,149 (0,068,0,326)	0,485 (0,211,1,111)	0,106 (0,091,0,125)
$AUC_{(0-wk12)}$	0,087 (0,023,0,325)	0,123 (0,040,0,383)	0,386 (0,140,1,073)	0,109 (0,088,0,135)

BP = плазма крові

Після одноразової внутрішньовенної ін'єкції 600 мг САВ LA кореляції ( $r > 0,9$ ) між узгодженими в часі концентраціями САВ в плазмі і тканинах (RT, CT і VT) були сильнішими, ніж кореляції ( $r < 0,7$ ) між концентраціями в плазмі і рідині (CVF і RF), ймовірно, через високу варіабельність концентрацій в рідині. Після QD пероральної дози САВ 30 мг кореляції були сильнішими між плазмою і тканинами, ніж між плазмою і рідинами. Однак, негативна кореляція спостерігалася між плазмою крові та концентрацією RF, ймовірно, через високу варіабельність концентрацій RF.

Загалом, відмінності в експозиції в плазмі крові були різними для чоловіків і жінок; однак спостерігалася тенденція до нижчої  $C_{max}$  у жінок, ніж у чоловіків. Аналогічно, спостерігався довший  $t_{1/2}$  у жінок, ніж у чоловіків, що подібно до того, що спостерігалася в історичних дослідженнях.

Підсумки порівняння параметрів САВ плазми крові за гендерною ознакою			
PK параметр	Чоловіки (N= 8)	жінки (n=7)	Співвідношення жінок і чоловіків (90% CI)
$C_{max}$ (мкг/мл)	6,26	3,94	0.63(0.34, 1. 15)
$AUC_{(0-Wk4)}$ (мкг*год/мл)	2285	1990	0,87(0,47, 1,62)
$AUC_{(0-Wk8)}$ (мкг*год/мл)	3342	3073	0,92(0,60, 1,42)
$AUC_{(0-Wk12)}$ (мкг*год/мл)	3710	3570	0,96(0,64, 1,44)
$AUC_{(0-\infty)}$ (мкг*год/мл)	3829	4547	1,19(0,91, 1,54)
$t_{1/2}$ (днів)	14,6	25,1	1,72(0,78, 3,79)

а. Середньоквадратичні середні геометричні

#### 21. Результати безпеки

Під час дослідження не було зафіксовано жодного смертельного випадку. Усі суб'єкти повідомили про щонайменше 1 ПР під час дослідження. Кількість випадків ПР, про які повідомлялося у період лікування інтраназальним прийомом САВ LA 600 мг, була вищою, ніж кількість випадків ПР, про які повідомлялося у період лікування пероральним прийомом САВ 30 мг. Загалом під час дослідження було зареєстровано 86 ПР (протягом обох періодів). Узагальнена інформація про ПР, про які повідомлялося у  $\geq 2$  суб'єктів, наведена у таблиці нижче:

Короткий опис небажаних явищ, про які повідомлялося у $\geq 2$ суб'єктів (безпечна популяція)			
Бажаний термін	Перорально САВ 30 мг QD (N=19)	ІМ САВ LA 600 мг (N=17)	Всього (N=19)
БУДЬ-ЯКЕ n (%)	10(53)	17 (100)	19 (100)
Біль у місці введення	НД	15(88)	15 (79)
Вірусний гастроентерит	3(16)	0	3(16)
Втома	1(5)	1 (6)	2 (11)
Еритема у місці введення	НД	2(12)	2 (11)
Пірексія	0	2(12)	2 (11)
Депресія	0	2(12)	2 (11)

Безсоння	0	2(12)	2(11)
Головний біль	0	2(12)	2(11)
Відчуття серцебиття	0	2(12)	2(11)
Підвищення рівня глюкози крові	2(11)	0	2(11)

НД: Не застосовується

Всі суб'єкти, які отримували ІМ САВ, також отримували пероральний САВ

Примітка: Пероральний САВ 30 мг QD = каботегравір 30 мг QD 28 днів;

ІМ САВ LA 600 мг = каботегравір ІМ 600 мг (одноразова доза).

Протягом періоду лікування пероральним САВ 30 мг не повідомлялося про жодні медикаментозні ПР, пов'язані з прийомом препарату. У п'ятнадцяти осіб спостерігалися медикаментозні ПР протягом періоду лікування препаратом ІМ САВ LA 600 мг. У всіх 15 осіб було щонайменше 1 ПР, пов'язана з ін'єкціями.

**Короткий огляд небажаних явищ, пов'язаних з прийомом лікарських засобів (безпечна популяція)**

Бажаний термін	Перорально САВ 30 мг QD (N=19)	ІМ САВ 600 мг (N=17)	Всього (N=19)
<b>БУДЬ-ЯКА ПОДІЯ, n (%)</b>	<b>0</b>	<b>15 (88)</b>	<b>15(79)</b>
Біль у місці введення	НД	14(82)	14 (74)
Еритема у місці введення	НД	2(12)	2 (11)
Порушення роботи	0	1(6)	1 (5)
Ущільнення у місці введення	НД	1(6)	1 (5)
Свербіж у місці ін'єкції	НД	1(6)	1 (5)
Реакція у місці введення	НД	1(6)	1 (5)
Набряк у місці введення	НД	1(6)	1 (5)
Міалгія	0	1(6)	1 (5)
Безсоння	0	1(6)	1 (5)

Примітка: Пероральний САВ 30 мг QD = каботегравір 30 мг QD 28 днів; ІМ САВ LA 600 мг = каботегравір ІМ 600 мг (одноразова доза).

У двох суб'єктів під час дослідження виникло 11 серйозних побічних явищ (СПЯ). 1 суб'єкт повідомив про 1 СПЯ і 1 суб'єкт повідомив про 10 СПЯ.

27-річна жінка повідомила про мимовільний аборт на 405-й день. Подія вирішилася через



50 днів після початку. Дослідник не вважав, що спонтанний аборт можна обґрунтовано пов'язати з прийомом САВ.

У 44-річної жінки під час дослідження сталося загалом 10 СПЯ (таблиця нижче). Інспектор, який склав звіт, не вважав, що ці СПЯ можна обґрунтовано пов'язати з САВ.

**СПЯ для 1 предмета**

Ступінь	Звіт SAE	День, коли подія сталася після прийому 1-ї дози:		Результат
		Пероральні САВ	ІМ САВ LA	
2 ступінь	Анісокорія	61	21	Вирішено наступного дня
1 ступінь	Мігрень			
4 ступінь	Серотоніновий синдром	104	64	Вирішено через 14 днів після початку
2 ступінь	Тромбоз глибоких вен	111	71	Вирішено на момент останнього доступного звіту
4 ступінь	Крововилив у мозок	117	77	На момент останнього доступного звіту все ще відновлювався
3 ступінь	Афазія	119	79	Вирішено через 70 днів після початку
3 ступінь	Дисфагія	122	82	Вирішено через 26 днів після початку
2 ступінь	Інфекції сечовивідних шляхів	124	84	Вирішено через 10 днів після початку
3 ступінь	Ускладнення дихання	277	237	Вирішено через 2 днів після початку
3 ступінь	Посттравматичний стресовий розлад	328	288	Вирішено через 10 днів після початку

Результати лабораторних і клінічних досліджень

Очевидних тенденцій у клінічних лабораторних відхиленнях між дозами досліджуваного лікування або шляхами введення не спостерігалось.

Життєві показники та електрокардіограма (ЕКГ)

У жодного з піддослідних не було клінічно значущих відхилень у показниках життєдіяльності та ЕКГ.

22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Плазмова концентрація САВ РК відповідала даним попередніх досліджень, а концентрації САВ у тканинах і рідині були пропорційними до плазмової з плином часу.</li> <li>• Кореляції з плазмовими концентраціями були сильнішими для слизових тканин (RT, CT, VT), ніж для люмінальних рідин (CF і RF).</li> <li>• Концентрації в тканинах становили від 1/6 (CT, VT) до 1/10 (RT) від плазмових концентрацій.</li> <li>• При достатньому розподілі в тканинах слизових оболонок, пов'язаному з передачею ВІЛ статевим шляхом, співвідношення САВ тканина: плазма може слугувати важливим показником для оцінки САВ LA як ефективного засобу PrEP.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

**Переклад виконав:**

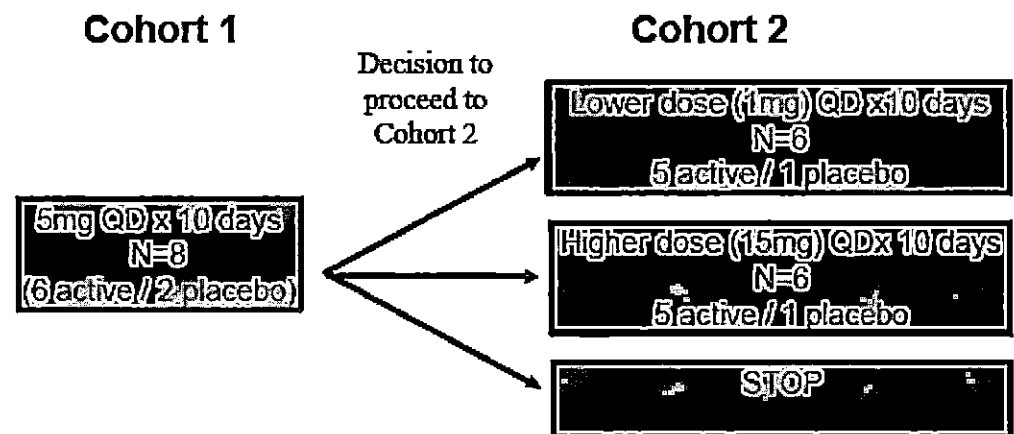
Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 19**  
**Study ID- ITZ112929**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Tablet, quality control</b>  Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  Priory Street, Ware, SG12 0DJ  United Kingdom</p> <p><b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b>  Glaxo Wellcome S.A.  Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind.  Allendeduero, 09400 Aranda de Duero  Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 2a Study to Compare Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1265744 Monotherapy Versus Placebo in HIV-1 Infected Adults, Study ITZ112929
6. Phase of clinical trial	Phase 2a
7. Period of clinical trial	from [09June2009] – [13August2009]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 8 actual: 9
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate antiviral activity of GSK1265744 vs. placebo in HIV-1 infected patients during 10 days of monotherapy.</li> <li>• To characterize pharmacokinetics of GSK1265744 in HIV-1 infected patients.</li> <li>• To assess safety and tolerability of GSK1265744 vs. placebo when</li> </ul>

	<p>administered as monotherapy over 10 days.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To explore the relationship between GSK1265744 exposure and change in plasma HIV-1 RNA.</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the immunologic effect of GSK1265744 vs. placebo when administered over 10 days in HIV-1 infected subjects.</li> <li>• To explore the relationship between GSK1265744 exposure and safety or immunologic parameters, if appropriate.</li> <li>• To assess the development of viral resistance (genotypic and phenotypic) over 10 days and correlate with viral response, if appropriate.</li> <li>• To estimate GSK1265744 accumulation and time invariance and assess attainment of steady state following repeat dose administration in HIV-infected subjects.</li> <li>• To examine dose proportionality of GSK1265744 pharmacokinetic parameters following repeat dose administration in HIV-infected subjects.</li> </ul> <p><b>Exploratory</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate the antiviral effect of GSK1265744 in HIV-1 infected subjects in subjects with &lt;50 copies/mL with a more sensitive viral load assay</li> </ul>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>Utilizing a blinded adaptive design, antiretroviral (ART)-naïve and experienced (integrase inhibitor naïve) HIV-1 infected subjects were randomized to receive 10 days of GSK1265744 monotherapy or placebo at the planned doses of either 1 mg, 5 mg and/or 15 mg. This was followed by at least 14 days of investigator chosen optimized therapy. Treatment was unblinded on Day 11 so that subjects receiving placebo had the option to decline optimized therapy (OT).</p> <p>Below is a graphic of the study design:</p>



The dose of GSK1265744 to be chosen for Cohort 2, if any, was contingent on the safety, tolerability and antiviral activity of the preceding Cohort. The criteria for deciding to proceed to Cohort 2 are outlined in Section 1.2 of study protocol ITZ112929, Dose Rationale.

The Day 11 mean change from baseline of plasma HIV-1 RNA was predicted to be -2.2 log<sub>10</sub> copies/mL for the GSK1265744 5 mg QD dose studied in Cohort 1 of ITZ112929. This prediction was based on data from study ITZ11451 Cohort C where GSK1265744 30 mg QD monotherapy was administered to HIV infected subjects as well as data following administration of the integrase inhibitor GSK1349572 in ING111521. Assuming dose proportionality with GSK1265744 30 mg QD, the IQ following GSK1265744 5 mg QD was predicted to be 3.3 (range 1.7- to 4.8-fold) above the PA-IC<sub>90</sub>. This is consistent with the results, where the mean IQ achieved following 5mg QD in this study was 3.4 (range 2.3-fold to 5.5-fold). In addition, actual Day 11 mean change from baseline of plasma HIV-1 RNA was -2.2 log<sub>10</sub>. Given the results observed with Cohort 1, both pharmacokinetic and pharmacodynamic predictions were met.

The dose-ranging studies completed with GSK1265744 5 mg and 30 mg doses provided sufficient data to progress into longer-term clinical studies. Therefore, no

additional doses need be studied and the study was stopped after Cohort 1.  
 This report represents data from Cohort 1 only.

12. Main inclusion criteria

HIV-1 infected male and female subjects between 18 and 55 years of age with CD4+ cell count  $\geq 200$  cells/mm<sup>3</sup> and plasma HIV-1 RNA  $\geq 5000$  copies/mL at screening. Subjects were not on antiretroviral therapy and had not received any antiretroviral therapy in the 12 weeks prior to first dose. Subjects had adequate treatment options to construct highly active antiretroviral therapy (HAART) with at least 3 active antiretrovirals (selected by the Investigator).

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number
GSK1265744	1 x 5mg / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081161578

14. Reference product, dose, mode of administration and strength

Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number
Placebo	1 / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081169258

15. Concomitant therapy

Permitted Medications: Acetaminophen, at doses of  $\leq 2$  grams/day was permitted. Other concomitant medication may have been considered on a case-by-case basis by the GSK Medical Monitor.

16. Criteria for evaluation efficacy/PK

- Primary**
- Change from baseline in plasma HIV-1 ribonucleic acid (RNA) to Day 11.
  - GSK1265744 PK parameters following dose administration on Day 1 and 10:
    - area under the plasma concentration time curve (AUC(0-24))
    - maximum observed concentration (C<sub>max</sub>)
    - time to maximum observed concentration (t<sub>max</sub>)
    - concentration at 24 hours post dose (C<sub>24</sub>)
    - terminal half-life (t<sub>1/2</sub>)

- absorption lag time (t<sub>lag</sub>), and apparent clearance (CL/F)
- GSK1265744 PK parameters following last repeat administration on Day 10:
  - AUC(0-τ)
  - predose concentration (C<sub>0</sub>)
  - concentration at end of dosing interval (C<sub>τ</sub>)
  - minimum observed concentration during one dosing interval (C<sub>min</sub>)
  - C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, and CL/F, if data permit.

**Secondary**

- Change from baseline in plasma HIV-1 RNA
- Change from baseline in plasma HIV-1 RNA to nadir (maximum change) over 11 days.
- Plasma HIV-1 RNA rate of decline (slope) over 11 days.
- Proportion of subjects with HIV-1 RNA < 400 copies/mL
- Proportion of subject with HIV-1 RNA < 50 copies/mL
- Change from baseline in CD4+ cell count to Day 11
- Emergence of drug resistance mutations, if appropriate
- GSK1265744 Day 10 AUC(0-τ), C<sub>max</sub>, and C<sub>τ</sub> compared to Day 1 AUC(0-24), C<sub>max</sub>, and C<sub>24</sub>, respectively, to estimate accumulation ratios (R) for AUC, C<sub>max</sub>, and C<sub>τ</sub>; pre-morning dose concentrations (C<sub>0</sub>) from Day 7 through Day 10 (actual measurements collected on Days 2 through 4 and Days 7 through 10) to assess the achievement of steady state of GSK1265744 following repeat administration.
- Day 1 AUC(0-24), C<sub>max</sub>, and C<sub>24</sub>, and Day 10 AUC(0-τ), C<sub>max</sub>, C<sub>0</sub>, C<sub>τ</sub>, and C<sub>min</sub> at different doses for the assessment of dose proportionality.

**Exploratory**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quantify plasma HIV-1 RNA concentration in those subjects receiving GSK1265744 with HIV-1 RNA &lt;50 copies/mL, if warranted.</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	<p><b>Primary</b></p> <p>Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), clinical laboratory results, vital signs, and electrocardiogram (ECG) assessments.</p>
18. Statistical methods	<p><b>Sample Size Assumptions</b></p> <p>The sample size for this study was based primarily on feasibility to provide adequate precision for the estimations.</p> <p><b>Interim Analyses</b></p> <p>An informal analysis of preliminary safety, tolerability and antiviral activity was completed after all subjects of Cohort 1 had completed their Day 11 visit. The study team was unblinded in order to provide OT for subjects on active drug and to determine whether there is a need to conduct Cohort 2.</p> <p><b>Efficacy Analyses</b></p> <p>The ITT Population was used for all efficacy analyses.</p> <p>Change from baseline of plasma HIV-1 RNA to Day 11 was statistically compared between each active treatment and placebo, using the t-test based on analysis of covariance (ANCOVA). No adjustment for multiple comparisons was made.</p> <p>Plasma HIV-1 RNA change from baseline and from baseline to the on-treatment nadir (maximum change) was calculated for each subject on each assessment day. Plasma HIV-1 RNA was listed by treatment, subject, and assessment day and summarized by treatment and assessment day along with change from baseline. Plots of mean and median plasma HIV-1 RNA actual and change from baseline data was generated by treatment and assessment day.</p>



#### ***Statistical Analyses of PK Data***

Data from GSK1265744 30 mg in HIV patients (Study ITZ111451 part C HIV cohort) was combined with data from this study for dose proportionality assessment and PK/PD relationships.

The power model was fitted by restricted maximum likelihood (REML) using SAS Proc Mixed. A fixed effects power model was used. The mean slope was estimated from the power model with the corresponding 90% confidence interval.

The accumulation ratio (R), time invariance, and steady-state assessments at 5mg dose were performed. Comparisons of Day 10 with Day 1 PK for each dose was used for the accumulation ratio (R) evaluation. Pre-dose concentration between Days 7-10 was used for steady-state assessment. Plasma GSK1265744 PK parameters was log-transformed.

#### ***Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses***

The accumulation ratio (R) and steady-state assessments following GSK1265744 5 mg were performed. Time invariance was not determined since Day 1 AUC(0-∞) could not be estimated with the data collected. Comparisons of Day 10 with Day 1 PK for each dose was used for the accumulation ratio (R) evaluation. Pre-dose concentration between Days 7-10 was used for steady-state assessment. Plasma GSK1265744 PK parameters were log-transformed.

#### ***Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses***

Relationships between various PK parameters (AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>τ</sub>, etc.) and PD measures (e.g., Log<sub>10</sub> reduction in plasma HIV-1 RNA on Day 11 from baseline or safety parameters) was explored using various models including Emax model on combined data from this study and Part C of the ITZ111451 study. Details of the PK/PD exploratory analyses are provided in the RAP.

#### ***Viral Genotyping and Phenotyping Analyses***

The viral genotypic/phenotypic data were listed and descriptive summaries provided.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	GSK1265744 5mg	Placebo	Total
Age in Years, Mean (SD)	39.7 (5.82)	37.5 (9.19)	39.2 (6.08)
<b>Sex, n (%)</b>			
Female:	2 (29%)	0	2 (22%)
Male:	5 (71%)	2 (100%)	7 (78%)
BMI, (kg/m <sup>2</sup> ), Mean (SD)	27.38 (6.00)	29.82 (1.26)	27.92 (5.32)
Height, (cm), Mean (SD)	175.3 (11.69)	173.5 (4.95)	174.9 (10.22)
Weight, (kg), Mean (SD)	83.16 (14.31)	89.90 (8.91)	84.66 (13.13)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino:	1 (14%)	0	1 (11%)
Not Hispanic or Latino:	6 (86%)	2 (100%)	8 (89%)
<b>Race, n (%)</b>			
African American/African Heritage	2 (29%)	0	2 (22%)
White – White/Caucasian/European Heritage	5 (71%)	2 (100%)	7 (78%)

20. Efficacy/PK results

The results of the statistical comparison of GSK1265744 plasma PK parameters are presented in the tables below.

**Summary of Dose Proportionality of Single Dose GSK1265744 PK Parameters Using Power Model**

Plasma GSK1265744 PK Parameter	Slope [90% CI]	
	Day 1	Day 10
AUC(0-24) or AUC(0- $\tau$ ) <sup>1</sup>	0.952 [0.802, 1.10]	0.988 [0.841, 1.14]
C <sub>max</sub>	0.950 [0.812, 1.09]	1.03 [0.903, 1.15]
C <sub>24</sub> or C <sub><math>\tau</math></sub> <sup>2</sup>	0.949 [0.777, 1.12]	0.980 [0.808, 1.15]
C <sub>0</sub>	NA	0.936 [0.761, 1.11]

GSK1265744 exposure (AUC and C<sub>max</sub>) showed dose proportional increase following both Days 1 and 10 dose administration.

**Summary of GSK1265744 Accumulation Assessment**

Plasma GSK1265744 PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]
AUC	2.36 [2.09, 2.66]
C <sub>max</sub>	1.96 [1.68, 2.28]
C <sub><math>\tau</math></sub>	2.48 [2.14, 2.88]

Following 10-day repeat dose administration of GSK1265744, the steady state plasma concentration of GSK1265744 was reached by 7 days of dosing; the accumulation ratio for AUC(0- $\tau$ ), C<sub>max</sub>, and C <sub>$\tau$</sub>  were estimated to be 2.36, 1.96, and 2.48, respectively.

**Viral Genotyping and Phenotyping:**

Seven of the 9 subjects had genotype and phenotype available for both Day 1 and

Day 11. An eighth subject, receiving placebo, had genotype and phenotype available for the Screen sample, taken 26 days prior to Day 1. These data were substituted for the unavailable data at Day 1. While differences were observed between Day 1 and Day 11 genotypes in 7 of the 8 subjects, the variation in phenotype was remarkably small. The lack of a substantial increase in GSK1265744 or raltegravir IC50 between Day 1 and Day 11 is reflective of the mutations observed. In no case was a mutation associated with clinical resistance to Raltegravir or Elvitegravir selected in subjects receiving GSK1265744. In addition, none of the treatment emergent mutations were associated with in vitro resistance to GSK1265744. Raltegravir IC50s were approximately 7-fold higher than GSK1265744 IC50s.

**Efficacy: Virology and Immunology:**

There was a statistically significant change ( $p < 0.001$ ) from baseline plasma HIV-1 RNA of GSK1265744 subjects compared to Placebo subjects.

**Summary of HIV-1 RNA Change from Baseline to Day 11**

	GSK1265744 5 mg (n=7)	Placebo (n=2)
Mean change from Baseline (SD) (Log <sub>10</sub> copies/mL)	-2.169 (0.2405)	-0.092 (0.1499)
Adjusted mean difference: active vs. placebo	-2.090	Not applicable
95% CI for adjusted mean difference	-2.547, -1.632	Not applicable
p-value for adjusted mean difference	<0.001	Not applicable

Subjects receiving GSK1265744 generally reached plasma HIV-1 RNA <400 c/mL copies by Day 11 (5/7, 71%).

Two subjects receiving GSK1265744 5 mg were able to reach plasma HIV-1 RNA <50 c/mL by Day 11 (2/7, 29%).

All GSK1265744 subjects (7/7, 100%) reached a >1.7 log drop by Day 11.

Increases in CD4+ cell counts were observed for subjects receiving GSK1265744 from Baseline to Day 11 (Table 13.7). In contrast CD4+ cell counts decreased from

Baseline to Day 11 for subjects receiving placebo.

21. Safety results

GSK1265744 5 mg QD × 10 days was generally well-tolerated. There were no serious adverse events (SAEs) reported and only mild to moderate AEs were reported. No subject withdrew from the study due to an AE. No AEs were reported on the GSK1265744 5 mg arm.

In general, there were few clinical laboratory abnormalities reported during the study and period. Intrasubject vital signs measurements varied modestly during the study period; there were no consistent intra-or inter-subject trends in vital signs changes noted in Cohort 1. No clinically significant vital signs were noted during GSK1265744 dosing. No consistent trends or clinically significant changes were noted on ECG.

**Summary of All Adverse Events**

Adverse Event	GSK126574 4 5mg (N=7)	Placebo (N=2)	OT (N=8)	Overall (N=9)
Any AE, n (%)	0 (0%)	2 (100%)	3 (38%)	5 (56%)
Nausea	0 (0%)	1 (50%)	1 (13%)	2 (22%)
Abdominal Pain	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (11%)
Constipation	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (11%)
Blood Bilirubin Increase	0 (0%)	1 (50%)	1 (13%)	2 (22%)
Ocular Icterus	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (11%)
Pain in Extremity	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (11%)
Headache	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (11%)

**Summary of Grade 2 or Higher Laboratory Evaluations**

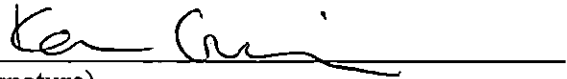
Laboratory Analyte	Treatment	Time point	Grade		
			2	3	4
Increased Total Bilirubin	GSK1265744 5 mg	Follow Up	2 (29%)	0 (0%)	0 (0%)
Hyperglycemia	GSK1265744 5 mg	Day 1, Day 3, Day 10	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
		Follow Up	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)
Decreased Neutrophils	GSK1265744 5 mg	Screening, Day 3	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
		Day 10	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)
Elevated Triglycerides	GSK1265744 5 mg	Day 7	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)

22. Conclusion (summary)

- GSK1265744 5 mg was well tolerated in HIV-1 infected adults.
- Following 5 mg QD GSK1265744 administration for 10 days, there was a statistically significant decrease (mean change -2.169 for GSK1265744 5 mg vs. -0.092 for placebo) in plasma HIV-1 RNA from baseline to Day 11.
- Following 5 mg QD GSK1265744 administration for 10 days, 2 of 7 subjects were able to reach a plasma HIV-1 RNA <50 c/mL after 10 days of monotherapy.
- Following 5 mg QD GSK1265744 administration for 10 days, 5 of 7 subjects were able to reach HIV-1 RNA <400 c/mL after 10 days of monotherapy.
- GSK1265744 exhibited proportionality in plasma exposures following both single and repeat dose administration in HIV infected patients when comparing GSK1265744 5 mg QD to GSK1265744 30 mg QD (ITZ111451).
- GSK1265744 5 mg steady state was reached by Day 7 following repeat dose administration in HIV infected patients.
- The accumulation ratios for AUC, C<sub>max</sub> and C<sub>τ</sub> following repeat dose administration of GSK1265744 at 5 mg were estimated to be 2.36, 1.96, and 2.48, respectively.
- No mutations associated with in vitro resistance to GSK1265744 were selected in this 10-day monotherapy trial.

- No phenotypic resistance to GSK1265744 5 mg occurred at Day 1 or at Day 11 in any of the subjects.
- There was no association between genotypic changes in integrase and changes in GSK1265744 IC50.

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Karen Grainger  
VP, Head of Regulatory Affairs  
ViiV Healthcare

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 19**  
Код дослідження - ITZ112929

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так      ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази 2а для порівняння противірусного ефекту, безпеки, переносимості та фармакокінетики монотерапії GSK1265744 порівняно з плацебо у ВІЛ-1 інфікованих дорослих, дослідження ITZ112929
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період клінічного випробування	з [09 червня 2009] – [13 серпня 2009]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 8 фактична кількість суб'єктів дослідження: 9
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити противірусну активність GSK1265744 порівняно з плацебо у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів протягом 10 днів монотерапії.</li> <li>• Охарактеризувати фармакокінетику GSK1265744 у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів.</li> <li>• Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744 порівняно з</li> </ul>



	<p>плацебо при застосуванні у вигляді монотерапії протягом 10 днів.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити взаємозв'язок між впливом GSK1265744 та зміною РНК ВІЛ-1 у плазмі крові.</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити імунологічний ефект GSK1265744 порівняно з плацебо при застосуванні протягом 10 днів у ВІЛ-1 інфікованих осіб.</li> <li>• Дослідити взаємозв'язок між експозицією GSK1265744 та безпекою або імунологічними параметрами, якщо це доречно.</li> <li>• Оцінити розвиток вірусної резистентності (генотипічної та фенотипічної) протягом 10 днів та корелювати з вірусною відповіддю, якщо це доцільно.</li> <li>• Оцінити кумуляцію та часову інваріантність GSK1265744, а також оцінити досягнення стаціонарного стану після повторного введення дози у ВІЛ-інфікованих суб'єктів.</li> <li>• Дослідити дозопропорційність фармакокінетичних параметрів GSK1265744 після введення повторної дози у ВІЛ-інфікованих осіб.</li> </ul> <p><b>Пошуковий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити протівірусну дію GSK1265744 у ВІЛ-1-інфікованих осіб з рівнем вірусного навантаження &lt;50 копій/мл за допомогою більш чутливого тесту на вірусне навантаження</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Використовуючи сліпий адаптивний дизайн, ВІЛ-1-інфіковані пацієнти, які не приймали антиретровірусну терапію (ART), та пацієнти, які приймали інгібітор інтегрази («наївні»), були рандомізовані для отримання 10-денної монотерапії препаратом GSK1265744 або плацебо у запланованих дозах 1 мг, 5 мг та/або 15 мг. Після цього пацієнти отримували щонайменше 14 днів оптимізованої терапії, підбраної дослідником. На 11-й день лікування було незасліпленим, щоб учасники, які отримували плацебо, мали можливість відмовитися від оптимізованої терапії (OT).</p> <p>Нижче наведено графічний дизайн дослідження:</p>

### Когорта 1

5 мг QD x 10 днів  
N=8

Рішення про те,  
щоб перейти до  
Когорти 2

### Когорта 2

Менша доза (1 мг) QD x 10 днів  
N=6  
5 активних / 1 плацебо

Вища доза (15 мг) QD x 10 днів  
N=6  
5 активних / 1 плацебо

СТОП

Доза препарату GSK1265744 для Когорти 2, якщо така буде обрана, залежала від безпеки, переносимості та протівірусної активності попередньої Когорти. Критерії для прийняття рішення про перехід до когорти 2 викладені в розділі 1.2 протоколу дослідження ITZ112929 «Обґрунтування дози».

Прогнозована середня зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові на 11-й день від вихідного рівня становила  $-2,2 \log_{10}$  копій/мл для дози GSK1265744 5 мг QD, що вивчалася в когорті 1 дослідження ITZ112929. Цей прогноз ґрунтується на даних дослідження ITZ111451, когорта С, де ВІЛ-інфікованим особам призначали монотерапію GSK1265744 30 мг QD, а також на даних після застосування інгібітора інтегрази GSK1349572 у дослідженні ING111521. Припускаючи пропорційність дози з GSK1265744 30 мг QD, IQ після прийому GSK1265744 5 мг QD прогнозувався на 3,3 (в діапазоні від 1,7 до 4,8 разів) вищим за показник RA-IC90. Це узгоджується з результатами, де середній показник IQ, досягнутий після прийому 5 мг QD у цьому дослідженні, становив 3,4 (у діапазоні від 2,3 до 5,5 разів). Крім того, фактична середня зміна рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові на 11-й день порівняно з початковим рівнем становила  $-2,2 \log_{10}$ . З огляду на результати, отримані в когорті 1, як фармакокінетичні, так і фармакодинамічні прогнози були виконані.

Дослідження діапазону доз, завершені з дозами GSK1265744 5 мг і 30 мг, надали достатньо даних для переходу до більш тривалих клінічних досліджень. Тому немає необхідності вивчати додаткові дози, і дослідження було припинено після Когорти 1.

12. Основні критерії включення	<p>У цьому звіті представлені дані лише Когорти 1.</p> <p>ВІЛ-1 інфіковані чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років з кількістю CD4+ клітин <math>\geq 200</math> клітин/мм<sup>3</sup> та РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <math>\geq 5000</math> копій/мл на момент скринінгу. Суб'єкти не приймали антиретровірусну терапію і не отримували жодної антиретровірусної терапії протягом 12 тижнів, що передували першій дозі. Суб'єкти мали адекватні варіанти лікування для побудови високоактивної антиретровірусної терапії ( HAART) з використанням щонайменше 3 активних антиретровірусних препаратів (на вибір дослідника).</p>											
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1055 472 1227 536">Лікарський засіб</th> <th data-bbox="1227 472 1585 536">Доза/форма/спосіб застосування</th> <th data-bbox="1585 472 1912 536">Частота/Тривалість</th> <th data-bbox="1912 472 2119 536">Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1055 536 1227 608">GSK1265744</td> <td data-bbox="1227 536 1585 608">1 x 5 мг / таблетка / перорально</td> <td data-bbox="1585 536 1912 608">Повторні дози. QD. на 10 днів</td> <td data-bbox="1912 536 2119 608">081161578</td> </tr> </tbody> </table>	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	GSK1265744	1 x 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози. QD. на 10 днів	081161578			
Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії									
GSK1265744	1 x 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози. QD. на 10 днів	081161578									
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1055 612 1227 676">Лікарський засіб</th> <th data-bbox="1227 612 1585 676">Доза/форма/спосіб застосування</th> <th data-bbox="1585 612 1912 676">Частота/Тривалість</th> <th data-bbox="1912 612 2119 676">Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1055 676 1227 748">Плацебо</td> <td data-bbox="1227 676 1585 748">1 таблетка / перорально</td> <td data-bbox="1585 676 1912 748">Повторні дози. QD. на 10 днів</td> <td data-bbox="1912 676 2119 748">081169258</td> </tr> </tbody> </table>	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	Плацебо	1 таблетка / перорально	Повторні дози. QD. на 10 днів	081169258			
Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії									
Плацебо	1 таблетка / перорально	Повторні дози. QD. на 10 днів	081169258									
15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах <math>\leq 2</math> грамів, на добу був дозволений. Інші супутні препарати можуть розглядатися в індивідуальному порядку Медичним монітором GSK.</p>											
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна рівня рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня на 11-й день.</li> <li>• GSK1265744 Параметри РК після введення дози на 1-й та 10-й день: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ площа під кривою залежності концентрації від часу в плазмі (AUC(0-24))</li> <li>○ максимальна спостережувана концентрація (C<sub>max</sub>)</li> <li>○ час до максимальної спостережуваної концентрації (t<sub>max</sub>)</li> <li>○ концентрація через 24 години після прийому дози (C<sub>24</sub>)</li> <li>○ кінцевий період напіввиведення (t<sub>1/2</sub>)</li> </ul> </li> </ul>											

- час всмоктування (t<sub>lag</sub>) та видимий просвіт (CL/F)
- GSK1265744 Параметри РК після останнього повторного введення на 10-й день:
  - AUC(0-τ)
  - попередня концентрація дози (C<sub>0</sub>)
  - концентрація в кінці інтервалу дозування (C<sub>τ</sub>)
  - мінімальна концентрація, що спостерігається протягом одного інтервалу дозування (C<sub>min</sub>)
  - C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> та CL/F, якщо дозволяють дані.

#### Вторинні

- Зміна від початкового рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові
- Зміна від початкового рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові до надиру (максимальна зміна) за 11 днів.
- Швидкість зниження (нахил) РНК ВІЛ-1 у плазмі крові протягом 11 днів.
- Частка осіб з РНК ВІЛ-1 <400 копій/мл
- Частка осіб з РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл
- Зміна кількості CD4+ клітин від початкового рівня до 11-го дня
- Поява мутацій резистентності до лікарських засобів, якщо це доречно
- AUC(0-τ), C<sub>max</sub> і C<sub>τ</sub> GSK1265744 на 10-й день порівняно з AUC(0-24), C<sub>max</sub> і C<sub>24</sub> на 1-й день, відповідно, для оцінки коефіцієнтів накопичення (R) для AUC, C<sub>max</sub> і C<sub>τ</sub>; концентрації ранкової дози (C<sub>0</sub>) з 7-го по 10-й день (фактичні вимірювання, зібрані на 2-4-й і 7-10-й дні) для оцінки досягнення стаціонарного стану GSK1265744 після повторного введення.
- AUC(0-24), C<sub>max</sub> і C<sub>24</sub> на 1-й день та AUC(0-τ), C<sub>max</sub>, C<sub>0</sub>, C<sub>τ</sub> і C<sub>min</sub> на 10-й день при різних дозах для оцінки пропорційності дози.

#### Пошуковий

- Кількісне визначення концентрації РНК ВІЛ-1 у плазмі крові у пацієнтів, які отримують GSK1265744, з РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл, якщо це виправдано.

17. Критерії оцінки безпеки

**Основна**

Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), клінічні лабораторні результати, показники життєдіяльності та оцінки електрокардіограми (ЕКГ).

18. Статистичні методи

**Припущення щодо розміру вибірки**

Розмір вибірки для цього дослідження ґрунтувався насамперед на можливості забезпечити достатню точність оцінок.

**Проміжні аналізи**

Неформальний аналіз попередньої безпеки, переносимості та протівірусної активності був завершений після того, як всі учасники Когорти 1 завершили візит на 11-й день. Дослідницька група була незасліпленою, щоб забезпечити проведення ОТ для суб'єктів, які приймають активний препарат, і визначити, чи є потреба у проведенні Когорти 2.

**Аналізи ефективності**

Популяція ІТТ була використана для всіх аналізів ефективності.

Зміна рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня статистично порівнювалася між кожним активним лікуванням та плацебо за допомогою t-тесту на основі аналізу коваріації (ANCOVA). Коригування для множинних порівнянь не проводилося.

Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня та від початкового рівня до надиру на фоні лікування (максимальна зміна) розраховувалася для кожного суб'єкта в кожний день дослідження. РНК ВІЛ-1 у плазмі вказували за лікуванням, суб'єктом та днем обстеження, а також підсумовували за лікуванням та днем обстеження разом зі зміною від вихідного рівня. Графіки середнього та медіани фактичного рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові та його зміни порівняно з вихідними даними були побудовані за днями лікування та обстеження.

#### ***Статистичний аналіз даних РК***

Дані дослідження GSK1265744 30 мг у пацієнтів з ВІЛ (дослідження ITZ111451, частина С ВІЛ-когорти) були об'єднані з даними цього дослідження для оцінки пропорційності дози та співвідношення РК/PD.

Модель потужності була підігнана за методом обмеженої максимальної правдоподібності (REML) за допомогою SAS Proc Mixed. Було використано модель потужності з фіксованими ефектами. Середній нахил було оцінено за допомогою степеневі моделі з відповідним 90% довірчим інтервалом.

Були проведені оцінки коефіцієнта накопичення (R), часової інваріантності та стаціонарного стану при дозі 5 мг. Для оцінки коефіцієнта накопичення (R) використовували порівняння РК на 10-й день з РК на 1-й день для кожної дози. Для оцінки стаціонарного стану використовували концентрацію перед дозою між 7-10 днями. Параметри РК плазми GSK1265744 були лог-трансформовані.

#### ***Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз***

Було проведено оцінку коефіцієнта накопичення (R) та стаціонарного стану після прийому 5 мг GSK1265744. Незмінність у часі не визначалася, оскільки AUC(0-∞) на 1-й день не можна було оцінити за допомогою зібраних даних. Для оцінки коефіцієнта накопичення (R) використовували порівняння РК на 10-й день з РК на 1-й день для кожної дози. Для оцінки стаціонарного стану використовували концентрацію перед дозою між 7-10 днями. Параметри РК плазми GSK1265744 були лог-трансформовані.

#### ***Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналіз***

Взаємозв'язок між різними параметрами РК (AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>t</sub> тощо) та показниками PD (наприклад, зниження Log<sub>10</sub> РНК ВІЛ-1 у плазмі крові на 11-й день від вихідного рівня або параметрами безпеки) досліджували за допомогою різних моделей, включаючи модель E<sub>max</sub> на основі об'єднаних даних цього дослідження та Частини С дослідження ITZ111451. Детальна інформація щодо дослідницького аналізу РК/PD наведена в RAP.

#### ***Аналізи вірусного генотипування та фенотипування***

		Вірусні генотипічні/фенотипічні дані були перераховані та надані описові резюме.		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<b>Демографічні дані</b>	<b>GSK1265744 5 мг</b>	<b>Плацебо</b>	<b>Загалом</b>
	Вік (років), Середнє значення (SD)	39,7 (5,82)	37,5 (9,19)	39,2 (6,08)
	Стать, n (%)			
	Жіноча:	2 (29%)	0	2 (22%)
	Чоловіча:	5 (71%)	2 (100%)	7 (78%)
	BMI, (кг/ м2), Середнє значення (SD)	27,38 (6,00)	29,82 (1,26)	27,92 (5,32)
	Зріст, (см) [Середнє значення (SD)]	175,3 (11,59)	173,5 (4,95)	174,9 (10,22)
	Маса тіла, (кг), Середнє значення (SD)	83,16 (14,31)	89,90 (8 91)	84,66 (13,13)
	Етнічна приналежність, n (%)			
	Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (14%)	0	1 (11%)
	Не іспанського чи латиноамериканського походження:	6 (86%)	2 (100%)	8 (89%)
	Раса, n (%)			
	Афро-американського/африканського походження	2 (29%)	0	2 (22%)
	Білошкірі/європейського походження	5 (71%)	2 (100%)	7 (78%)
20. Результати ефективності	Результати статистичного порівняння параметрів РК плазми GSK1265744 представлені в таблиці нижче.			

**Резюме пропорційності дози однократної дози GSK1265744 параметрам PK з використанням енергетичної моделі**

Плазма GSK1265744 PK Параметр	Нахил [90% CI]	
	День 1	День 10
AUC(0-24) або AUC(0-τ) <sup>1</sup>	0,952 [0.802,1. 10]	0,988 [0.841,1. 14]
C <sub>max</sub>	0,950 [0.812,1. 09]	1,03 [0.903,1. 15]
C <sub>24</sub> або C <sub>τ</sub> <sup>2</sup>	0,949 [0.777,1. 12]	0,980 [0.808,1. 15]
C <sub>0</sub>	НД	0,936 [0.761,1. 11]

Експозиція GSK1265744 (AUC та C<sub>max</sub>) зростала пропорційно дозі після введення як на 1-й, так і на 10-й день.

**Підсумок оцінки накопичення GSK1265744**

Плазма GSK1265744 PK Параметр	Середнє співвідношення GLS [90% CI]
AUC	2,36 [2,09, 2,66]
C <sub>max</sub>	1,96 [1,68 2,28]
C <sub>τ</sub>	2,48 [2,14, 2 88]

Після 10-денного введення повторної дози GSK1265744 стаціонарна концентрація GSK1265744 у плазмі досягалася на 7 день прийому; коефіцієнт накопичення для AUC(0-τ), C<sub>max</sub> і C<sub>τ</sub> становив 2,36, 1,96 і 2,48 відповідно.

**Вірусне генотипування та фенотипування:**



Сім з 9 суб'єктів мали генотип і фенотип, доступні як на 1-й, так і на 11-й день. Восьмий учасник, який отримував плацебо, мав генотип і фенотип, доступні для скринінгової проби, взятої за 26 днів до Дня 1. Ці дані були замінені на недоступні дані в день 1. Хоча відмінності між генотипами 1-го і 11-го дня спостерігалися у 7 з 8 суб'єктів, варіація фенотипу була напрочуд малою. Відсутність суттєвого збільшення GSK1265744 або ралтегравіру IC50 у період з 1-го по 11-й день свідчить про наявність мутацій. У жодному випадку не було виявлено мутації, пов'язаної з клінічною резистентністю до ралтегравіру або елвітегравіру, у пацієнтів, які отримували GSK1265744. Крім того, жодна з мутацій, що виникли в результаті лікування, не була пов'язана з резистентністю in vitro до GSK1265744. IC50 ралтегравіру була приблизно в 7 разів вищою, ніж IC50 GSK1265744.

**Ефективність: Вірусологія та імунологія:**

Спостерігалася статистично значуща зміна ( $p < 0,001$ ) порівняно з вихідним рівнем РНК ВІЛ-1 у плазмі крові учасників GSK1265744 порівняно з учасниками, які отримували плацебо.

**Зведена інформація про зміни РНК ВІЛ-1 від початкового рівня до 11-го дня**

	GSK12657445 мг (n=7)	Плацебо (n=2)
Середня зміна від початкового рівня (SD) Log <sub>10</sub> копій/мл)	-2,169(02405)	-0,092 (0,1499)
Скоригована середня різниця між активним препаратом та плацебо	-2090	Не застосовується
95% СІ для скоригованої середньої різниці	-2 547, -1.632	Не застосовується
p-значення для скоригованої середньої різниці	<0001	Не застосовується

У пацієнтів, які отримували GSK1265744, рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові зазвичай досягав <400 копій/мл на 11-й день (5/7, 71%).

Двоє пацієнтів, які отримували GSK1265744 5 мг, змогли досягти рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл на 11-й день (2/7, 29%).

Всі учасники GSK1265744 (7/7, 100%) досягли зниження >1,7 log на 11-й день.

Збільшення кількості CD4+ клітин спостерігалось у суб'єктів, які отримували GSK1265744, від початкового рівня до 11-го дня (Таблиця 13.7). На протипагу цьому, кількість CD4+ клітин зменшилася від початкового рівня до 11-го дня у осіб, які отримували плацебо.

21. Результати безпеки

GSK1265744 5 мг QD × 10 днів загалом добре переносився. Не повідомлялося про серйозні побічні явища (СПЯ), повідомлялося лише про ПР легкого та помірного ступеня тяжкості. Жоден учасник не вийшов з дослідження через ПР. Не повідомлялося про жодні ПР у групі GSK1265744 5 мг.

Загалом, протягом дослідження та періоду було зафіксовано небагато клінічних лабораторних відхилень. Показники життєво важливих функцій у досліджуваних змінювалися помірно протягом періоду дослідження; у Когорті 1 не було виявлено послідовних внутрішньо- або міжсуб'єктних тенденцій у змінах життєво важливих функцій. Під час дозування GSK1265744 клінічно значущих показників життєдіяльності не відмічалось. На ЕКГ не було виявлено стійких тенденцій або клінічно значущих змін.

Короткий огляд усіх небажаних явищ

Побічна реакція	GSK126574 4 5мг (N=7)	Плацебо (N=2)	OT (N=8)	Загалом (N=9)
Будь-яка ПР, n (%)	0(0%)	2(100%)	3(38%)	5(56%)
Нудота	0 (0%)	1(50%)	1(13%)	2(22%)
Біль в животі	0 (0%)	0(0%)	1(13%)	1(11%)
Закреп	0 (0%)	0(0%)	1(13%)	1(11%)
Підвищення рівня білірубину в крові	0(0%)	1(50%)	1(13%)	2(22%)
Кон'юнктивіт очей	0(0%)	0(0%)	1(13%)	1(11%)
Біль у кінцівці	0(0%)	1(50%)	0(0%)	1(11%)
Головний біль	0 (0%)	0(0%)	1(13%)	1(11%)

**Підсумок лабораторних оцінок 2-го або вищого рівня**

Лабораторний аналіз	Лікування	Момент часу	Ступінь		
			2	3	4
Загальний білірубін	GSK1265744 5 мг	Подальше спостереження	2(29%)	0(0%)	0(0%)
Гіперглікемія	GSK1265744 5 мг	День 1, День 3, День 10	1(14%)	0(0%)	0(0%)
		Подальше спостереження	0(0%)	1(14%)	0(0%)
Знижена Нейтрофіл	GSK1265744 5 мг	Скринінг, день 3	1(14%)	0(0%)	0(0%)
		День 10	0(0%)	1(14%)	0(0%)
Підвищений рівень тригліцеридів	GSK1265744 5 мг	День 7	0(0%)	0(0%)	1(17%)

22. Висновок (заклучення)

- GSK1265744 5 мг добре переносився ВІЛ-1 інфікованими дорослими.
- Після прийому 5 мг QD GSK1265744 протягом 10 днів спостерігалось статистично значуще зниження (середня зміна -2,169 для GSK1265744 5 мг проти -0,092 для плацебо) РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня до 11 дня.
- Після прийому 5 мг QD GSK1265744 протягом 10 днів 2 з 7 суб'єктів змогли досягти рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 к/мл після 10 днів монотерапії.
- Після прийому 5 мг QD GSK1265744 протягом 10 днів 5 з 7 суб'єктів змогли досягти рівня РНК ВІЛ-1 <400 кл/мл після 10 днів монотерапії.
- GSK1265744 продемонстрував пропорційність експозиції в плазмі після одноразового та багаторазового введення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при порівнянні GSK1265744 5 мг QD та GSK1265744 30 мг QD (ITZ111451).
- GSK1265744 5 мг стаціонарний стан досягався на 7-й день після повторного прийому дози у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.
- Коефіцієнти накопичення для AUC, C<sub>max</sub> і C<sub>t</sub> після повторного введення дози GSK1265744 у 5 мг становили 2,36, 1,96 і 2,48 відповідно.
- У цьому 10-денному дослідженні монотерапії GSK1265744 не було відібрано

	<p>жодних мутацій, пов'язаних з резистентністю in vitro до препарату GSK1265744.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенотипічна резистентність до GSK1265744 5 мг не виникла ні на 1-й день, ні на 11-й день у жодного з досліджуваних.</li> <li>• Не було виявлено зв'язку між генотиповими змінами інтегрази та змінами в GSK1265744 IC50.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 20**  
**Study ID-206898**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Tablet, quality control</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p><b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b> Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An Open Label, Phase 1 Study to Evaluate the PK, Safety, Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the HIV Integrase Inhibitor, Cabotegravir (CAB; GSK1265744) in HIV Uninfected Chinese Men, Study 206898
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from [10April2018] – [20April2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	China
9. Number of trial subjects	planned: 60 actual: 47
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluate the safety and tolerability of the injectable agent, CAB LA injectable (600 mg dose administered every 4 weeks for 2 doses followed by every 8 weeks for 3 doses) throughout the Injection Phase (Weeks 5 to 41) in HIV-1 uninfected Chinese men.</li> <li>Evaluate the plasma PK of CAB following repeat oral administration</li> </ul>

	<p>(Day 1 to Week 4) and CAB LA IM injections throughout the Injection Phase (Weeks 5 to 41).</p> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluate the plasma PK of CAB LA throughout the Injection and Long-term Follow-up Phases (Week 5 to 89).</li> <li>• Evaluate the safety and tolerability of oral CAB in HIV uninfected Chinese men during the Oral Phase (Day 1 to Week 4).</li> <li>• Evaluate the acceptability of CAB LA injections through 41 weeks.</li> <li>• Explore concentration-effect relationships for various safety and tolerability parameters if relevant.</li> </ul>
11. Clinical trial design	<p>This study is an open-label, Phase 1, multi-site study to evaluate the pharmacokinetic (PK), safety, tolerability, and acceptability of cabotegravir long-acting (CAB LA) in adult HIV uninfected Chinese male subjects at low risk for HIV acquisition. Eligible subjects received oral CAB (30 mg tablets) daily for 4 weeks during the Oral Phase of the study, to assess for safety and tolerability prior to receiving CAB LA injections. Serial PK blood samples were collected during the Oral Phase to characterize plasma PK parameters of distribution and elimination. Following safety assessments after 4 weeks of oral dosing, subjects entered the Injection Phase at Week 5 and received intramuscular (IM) injections of CAB LA. CAB LA 600 mg was administered as a single 3-mL IM injection. Subjects who volunteered to participate in the intensive PK assessment had serial blood sampling for measurement of plasma CAB concentrations following oral administration over a 24-hour window that started on Day 27 and ended on Day 28. Pharmacokinetic sampling following CAB LA IM injections started just prior to the first injection at Week 5 (Injection Phase) and prior to each subsequent injection with limited PK sampling between injection visits. Starting at 8 weeks after last injection, subjects were followed once every 12 weeks for 48 weeks during the Follow-up Phase.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>This study recruited healthy subjects of 18 to 65 years of age (inclusive) who were male at birth, had a non-reactive point-of-care (POC) HIV test and</p>

undetectable HIV-1 ribonucleic acid (RNA) at screening, and were at risk of acquiring HIV. The subjects had to agree to appropriate use of contraceptive measures during heterosexual intercourse.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

<b>Study Treatment</b>		
<b>Product Name:</b>	Oral CAB	CAB LA
<b>Dosage Formulation</b>	Tablet	Sterile suspension for injection vial
<b>Unit dose strength(s)/Dosage level(s):</b>	30 mg tablet Dose level = 1 tablet	200 mg/mL sterile suspension Dose level = 600 mg (3 mL)
<b>Route of Administration</b>	Oral	Intramuscular injection
<b>Dosing instructions</b>	Administer orally, once daily. Dose at same time daily without regard to food with water	Intramuscular injection

CAB=cabotegravir (GSK1265744); LA=long acting.

14. Reference product, dose, mode of administration and strength

N/A

15. Concomitant therapy

Permitted medications: Medications initiated prior to the Day 1 of the study were counted as prior medications. Concomitant medications were defined as medications that were taken on or after the Day 1. Medications initiated prior to the Day 1 and continued after Day 1 were counted as both prior and concomitant medications.

Any medication or vaccine (including over-the-counter or prescription medicines, vitamins, and/or herbal supplements including traditional Chinese medicines) that the subject was receiving at the time of enrolment or received during the study was recorded along with the following details:

- Reason for use;
- Dates of administration including start and end dates;
- Dosage information including dose and frequency.

The medical monitor was contacted if there were any questions regarding concomitant or prior therapy.

<p>16. Criteria for evaluation efficacy /PK</p>	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma CAB PK parameters following repeated once daily oral administration (Day1 to Week 4) included (as permitted by the data): <math>C_{\tau}</math>, <math>AUC(0-\tau)</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>t_{1/2}</math>, and <math>\lambda_z</math>.</li> <li>• Plasma CAB PK parameters following CAB LA IM administration (Weeks 5 to 41) included (as permitted by the data): <math>C_{\tau}</math>, <math>AUC(0-\tau)</math>, <math>C_{max}</math>, and <math>t_{max}</math>.</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma CAB PK parameters following CAB LA IM administration (Week 5 to Week 89) as permitted by the data including <math>C_{\tau}</math>, <math>AUC(0-\tau)</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>t_{1/2}</math>, and <math>\lambda_z</math>.</li> </ul>
<p>17. Criteria for evaluation safety</p>	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety and tolerability parameters, including AEs, clinical laboratory tests, study withdrawals due to AEs, vital signs assessments, and evaluation of ISRs.</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety and tolerability parameters, including AEs, study withdrawals due to AEs, vital signs assessments, and clinical laboratory assessments.</li> <li>• Injection discontinuation rate, the number and severity of ISRs, and additional acceptability measures.</li> <li>• Evaluation of relationships between significant safety and tolerability parameters and CAB PK may be explored.</li> </ul>
<p>18. Statistical methods</p>	<p><i>Sample Size Consideration</i></p> <p>The sample size of 40 subjects to be given the CAB LA treatment was chosen to</p>



ensure an adequate evaluation of safety, tolerability and pharmacokinetics data in this population prior to moving into a large Phase 3 study.

#### *Primary PK Analyses*

The primary PK analyses were based on the Oral PK and Injection (Week 41) PK Populations, unless otherwise specified.

The PK parameters were calculated by standard noncompartmental analysis according to current working practices and using Phoenix WinNonlin Version 8.0.

All calculations of noncompartmental parameters were based on actual sampling times, and all concentrations were included in the estimation of PK parameters regardless of whether samples were collected within the specified time window or not.

#### *Safety Analyses of CAB LA*

The primary safety analysis was conducted after all ongoing subjects completed the Week 41 visit and datasets had been authorized. All data from injected subjects collected from Week 5 to Week 41 (i.e., in the Injection Phase) were analyzed. Analysis endpoints included Grade 2 or higher clinical and laboratory events that occurred from the initial injection to 8 weeks after the last injection among subjects who received at least 1 injection.

The extended safety analysis was conducted after all ongoing subjects completed the Week 89 visit and datasets had been authorized. All data from injected subjects collected from Week 5 to Week 89 (i.e., in the Injection Phase and the Follow-up Phase) were analyzed. Analysis endpoints were the same as for the primary safety analysis.

To assess safety, the number and the percent of subjects who experienced each safety endpoint were tabulated. Each subject contributed once in each category

(i.e., only for the highest severity AE) for the evaluation of safety.

*Tolerability Analyses of CAB LA*

The tolerability analyses were based on the Safety Injection Population, unless otherwise specified. All summary data and statistics were calculated from available data, unless otherwise specified.

To assess tolerability of CAB LA, the proportion (with 95% confidence interval [CI]) of subjects who terminated from receiving injections prior to the full course due to an AE, intolerability of injection, frequency of injections, or burden of procedures related to injections was calculated out of those subjects who received at least 1 injection.

A questionnaire was also used to assess subject tolerability and satisfaction to the treatment. For each question, the responses were summarized by the proportion of subjects who reported the response out of all those who answered the question. An overall treatment satisfaction score was calculated for each subject.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

All subjects were Chinese and male with median age of 28.5 years. One subject reported a clinically significant abnormal ECG finding at Screening (See Table below).

**Table: Summary of Demographic Characteristics (Safety Population)**

		Total (N=48)
Age (years)	n	48
	Mean (SD)	31.1 (8.11)
	Median	28.5
	Min	20
	Max	53
Age group <sup>a</sup> (years), n (%)	18-24	8 (17)
	25-29	18 (38)
	30-39	13 (27)
	≥40	9 (19)
Self-identified gender <sup>a</sup> , n (%)	n	48
	Male	48 (100)
Ethnicity <sup>a</sup> , n (%)	n	48
	Not Hispanic/Latino	48 (100)
Geographic ancestry <sup>a</sup> , n (%)	n	48
	Asian - Chinese	48 (100)
Height (cm)	n	48
	Mean (SD)	171.48 (7.163)
	Median	172
	Min	154
	Max	186.5
Weight (kg)	n	48
	Mean (SD)	68.54 (9.643)
	Median	68.4
	Min	47.5
	Max	91.5
Body mass index (kg/meters square)	n	48
	Mean (SD)	23.269 (2.5689)
	Median	23.615
	Min	17.61
	Max	27.62
ECG finding at Screening <sup>a</sup> , n (%)	n	48
	Normal	23 (48)
	Abnormal, not clinically significant	24 (50)
	Abnormal, clinically significant	1 (2)

ECG=electrocardiogram; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.

a. Percentages were calculated using the number of subjects with available information (i.e., n) as denominator.

## 20. PK results

In the Oral Phase, following daily oral administration of 30 mg of CAB repeated for 28 days in adult Chinese male subjects, a geometric mean peak exposure to CAB over the dosing interval ( $\tau = 24$  hours) on Day 27 of 10.5  $\mu\text{g/mL}$  was attained ( $t_{\text{max}}$ ) at approximately 2 hours post-dose (median estimate) with a total systemic exposure to CAB of 191  $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$  for  $\text{AUC}(0-\tau)$ . Thereafter, plasma concentrations of CAB declined in a monophasic manner with a

geometric mean  $t_{1/2}$  of approximately 1.89 days.

In the Injection Phase, following IM administration of 600 mg CAB LA repeated every 4 to 8 weeks over a 28-week period in adult Chinese male subjects, arithmetic mean CAB plasma concentrations were maintained above 0.166  $\mu\text{g/mL}$  (protein adjusted [PA]-90% of the maximal inhibitory concentration [IC90]) from Week 5 to Week 41, and above 0.664  $\mu\text{g/mL}$  (4x PA-IC90) from Week 6 to Week 41. After the final dose was administered on Week 33 (injection 5), mean CAB plasma concentrations were maintained above 0.166  $\mu\text{g/mL}$  (PA-IC90) until between Week 65 and Week 77, above 0.664  $\mu\text{g/mL}$  (4x PA-IC90) until Week 53, and above 1.35  $\mu\text{g/mL}$  (8x PA-IC90) until between Week 41 and 53. A geometric mean peak exposure to CAB over the dosing interval ( $\tau = 1344$  hours) of 3.73  $\mu\text{g/mL}$  at Week 33 was attained ( $t_{\text{max}}$ ) at approximately 6.98 days post-dose (median estimate) with a total systemic exposure to CAB of 3443  $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$  for AUC(0- $\tau$ ). Thereafter, plasma concentrations of CAB declined in a monophasic manner with a geometric mean  $t_{1/2}$  of approximately 47 days.

Steady state was attained by Week 9 (trough concentration following the initiation injection, i.e., loading dose), and there was no accumulation in CAB plasma concentrations following repeated IM administration of 600 mg CAB LA every 4 to 8 weeks in adult Chinese male subjects.

CAB plasma PK parameters and exposure in this study were consistent with historical studies.

21. Safety/Health Outcomes results

*Safety*

- All subjects (48 [100%]) reported at least 1 AE during the study. Most AEs were reported during Injection Phase. Most AEs reported during the study were Grade 1 or Grade 2. A majority of subjects reported Grade 2 or higher AEs and common Grade 2-4 AEs during the Injection Phase, the most commonly reported Grade 2 or higher AE was injection site pain. One subject in Oral Phase experienced 2 AEs leading to permanent discontinuation of study drug or withdrawal from study. One subject reported 1 serious adverse event (SAE) during the Injection Phase. No death

	<p>was reported during the study.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A total of 29 (60%) subjects reported at least 1 Grade 2 or higher laboratory abnormality. The most commonly reported Grade 2 or higher laboratory abnormalities included estimated creatinine clearance and creatine kinase. None of these laboratory abnormalities met the withdrawal criteria.</li> <li>• Mean change from baseline in vital signs did not show clinically relevant changes. Mean vital signs were within normal limits throughout the study. Maximum blood pressure values show mild (systolic blood pressure ranging from 140 to 159 mmHg or diastolic blood pressure ranging from 90 to 99 mmHg) abnormalities occurred in several subjects. There were no Grade 2 or higher blood pressure abnormalities during the study.</li> <li>• Most subjects had normal ECG findings at screening. One subject reported clinically significant abnormal ECG results at screening.</li> </ul> <p><i>Health Outcomes</i></p> <p>Most subjects were more satisfied with CAB LA injections compared to tablets administered during the Oral Phase of the study. Most subjects were satisfied with their HIV-prevention treatment with a median total score of 23.0. Most subjects considered using CAB LA for HIV prevention in the future.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p><i>Safety</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral CAB 30 mg administered once daily was well tolerated in the Oral Phase with a few nonserious AEs reported and 1 subject was withdrawn due to AEs leading to discontinuation.</li> <li>• During the Injection Phase, more AEs were reported compared with Oral Phase and ISR occurred in all subjects. Most of the ISRs were Grade 1 or Grade 2 and the most commonly reported Grade 2 drug-related AE was injection site pain. None of the AEs led to withdrawal from study or study drug discontinuation.</li> <li>• One subject reported 1 SAE (post-procedural hemorrhage) during the</li> </ul>

Injection Phase, which was considered not related to the study drug.

- No death was reported during the study.
- A majority of subjects (60%) reported Grade 2 or higher laboratory abnormalities, but none of the laboratory abnormalities met the withdrawal criteria.

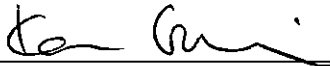
*Pharmacokinetics*

Following daily oral administration of 30 mg of CAB repeated for 28 days in adult Chinese male subjects, plasma concentrations of CAB on Day 27 indicated:

- Geometric mean peak systemic exposure over the dosing interval was attained at a median  $t_{max}$  of 2 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations of CAB declined with geometric mean  $t_{1/2}$  of approximately 1.89 days.
- Oral clearance (CL/F) ranged from 0.124 to 0.242 L/h, and the  $V_z/F$  ranged from 7.00 to 14.0 L.
- The between-subject variability (%CV<sub>b</sub>) in the extent of systemic exposure to CAB was 19.5% and 20.5% for  $C_{max}$  and AUC(0- $\tau$ ), respectively.

Following IM administration of 600 mg CAB LA repeated every 4 to 8 Weeks over 28 weeks in adult Chinese male subjects, plasma concentrations of CAB at Week 33 indicated:

- Geometric mean peak systemic exposure over the dosing interval was attained at a median  $t_{max}$  of approximately 6.98 days post-dose. Thereafter, plasma concentrations of CAB declined with geometric mean  $t_{1/2}$  of approximately 47 days, which was approximately 25-fold longer than that observed following oral administration and supports the absorption-limited kinetics previously presented for CAB LA when administered intramuscularly.
- The CL/F ranged from 0.0884 to 0.472 L/h.
- The between-subject variability (%CV<sub>b</sub>) in the extent of systemic exposure

	<p>to CAB was 66.1% and 41.1% for Cmax and AUC(0-τ), respectively.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistical analysis of CAB plasma concentrations indicated that there was no appreciable accumulation of CAB plasma between Weeks 6 and 34, with a geometric mean ratio (90% CI) of 1.13 (0.894, 1.43).</li> <li>• Trough CAB plasma concentrations indicated that steady state was attained by Week 9; the geometric mean ratio [Week 9 / Week 17-33 average] (90% CI) was 0.990 (0.876, 1.12).</li> <li>• Systemic exposure of CAB (Cmax, Cτ, and AUC[0-τ]) and terminal phase parameters (λz and t½) were comparable with that observed in Japanese (201584 [FLAIR]) and Korean (201585 [ATLAS]) HIV-infected subjects from previous studies.</li> <li>• The CAB plasma PK parameters and exposure in this study were consistent with historical studies.</li> </ul> <p><i>Health Outcomes</i></p> <p>The CAB LA injections were well tolerated. Most subjects were satisfied with their CAB LA injection treatment and considered using CAB LA for HIV prevention in the future.</p>
Applicant (registration certificate holder)	 <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

**Звіт про клінічне випробування - 20**  
**Дослідження ID-206898**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази I для оцінки РК, безпеки, переносимості та прийнятності ін'єкцій інгібітору ВІЛ-інтегрази тривалої дії каботегравіру (СAB; GSK1265744) у неінфікованих ВІЛ-інфекцією китайських чоловіків, дослідження 206898
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [10 квітня 2018] – [20 квітня 2020]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 60 фактична кількість суб'єктів дослідження: 47
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити безпеку та переносимість ін'єкційного препарату CAB LA (доза 600 мг, що вводиться кожні 4 тижні за 2 прийоми, а потім кожні 8 тижнів за 3 прийоми) протягом фази ін'єкцій (з 5 по 41 тиждень) у неінфікованих ВІЛ-1 китайських чоловіків.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцініть плазмову концентрацію САВ після повторного перорального прийому (з 1-го дня по 4-й тиждень) та ін'єкцій САВ LA IM протягом фази введення (з 5-го по 41-й тиждень).</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінюйте плазмову концентрацію САВ LA протягом фази введення та довготривалого спостереження (з 5-го по 89-й тиждень).</li> <li>• Оцінити безпеку та переносимість перорального застосування САВ у ВІЛ-інфікованих китайських чоловіків під час пероральної фази (з 1-го по 4-й тиждень).</li> <li>• Оцініть прийнятність ін'єкцій САВ LA через 41 тиждень.</li> <li>• Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки та переносимості, якщо це доречно.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це відкрите багатоцентрове дослідження фази 1 для оцінки фармакокінетики (PK), безпеки, переносимості та прийнятності каботегравіру пролонгованої дії (САВ LA) у дорослих неінфікованих ВІЛ китайців чоловічої статі з низьким ризиком інфікування ВІЛ. Відповідні суб'єкти отримували пероральний прийом САВ (таблетки по 30 мг) щодня протягом 4 тижнів під час пероральної фази дослідження, щоб оцінити безпеку та переносимість до отримання ін'єкцій САВ LA. Під час пероральної фази відбирали серійні зразки крові для визначення параметрів розподілу та елімінації PK у плазмі крові. Після оцінки безпеки після 4 тижнів перорального прийому суб'єкти переходили до фази ін'єкцій на 5 тижні та отримували внутрішньом'язові ін'єкції САВ LA. САВ LA 600 мг вводили у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції об'ємом 3 мл. Суб'єктам, які добровільно зголосилися взяти участь в інтенсивній оцінці PK, проводили серійний забір крові для вимірювання концентрації САВ у плазмі після перорального прийому протягом 24-годинного вікна, яке починалося на 27-й день і закінчувалося на 28-й день. Фармакокінетичний відбір проб після ін'єкцій САВ LA IM починався безпосередньо перед першою ін'єкцією на 5-му тижні (фаза ін'єкцій) і перед кожною наступною ін'єкцією з обмеженим відбором проб PK між візитами на ін'єкцію. Починаючи з 8 тижня після останньої ін'єкції, піддослідних спостерігали кожні 12 тижнів протягом 48 тижнів під час фази подальшого спостереження.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідженні брали участь здорові особи віком від 18 до 65 років (включно), які були чоловічої статі при народженні, мали нерезультативний тест на ВІЛ у місці</p>

надання медичної допомоги ( РОС) та невизначувану рибонуклеїнову кислоту (РНК) ВІЛ-1 під час скринінгу, а також належали до групи ризику інфікування ВІЛ. Піддослідні повинні були погодитися на належне використання засобів контрацепції під час гетеросексуального статевого акту.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Лікування в дослідженні		
Найменування лікарського засобу:	Пероральні САВ	САВ LA
Формулювання дозування	Таблетки	Стерильна суспензія для ін'єкцій у флаконах
Одинична доза сила(и) / рівень(и) дозування:	30 мг таблетка Рівень дози = 1 таблетка	200 мг/мл стерильної суспензії Рівень дози = 600 мг (3 мл)
спосіб застосування	Перорально	Внутрішньом'язова ін'єкція
Вказівки щодо застосування лікарського засобу	Застосовувати перорально. один раз на добу. Приймати щодня в один і той самий час, незалежно від прийому їжі, запиваючи водою	Внутрішньом'язова ін'єкція
САВ=каботегравір (GSK1265744); LA=тонг, що діє.		

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

НД

15. Супутня терапія

Дозволені препарати: Прийом ліків, розпочатий до 1-го дня дослідження, вважався попереднім прийомом ліків. Під супутніми ліками розуміли ліки, які приймали в 1-й день або після нього. Прийом ліків, розпочатий до 1-го дня і продовжений після 1-го дня, враховувався як попередній, так і супутній прийом ліків.

Будь-які ліки або вакцини (включаючи безрецептурні або рецептурні ліки, вітаміни та/або рослинні добавки, включаючи традиційну китайську медицину), які суб'єкт приймав на момент реєстрації або отримував під час дослідження, реєструвалися разом з наступними деталями:

- Причина використання;
- Дати адміністрування, включаючи дати початку та закінчення;
- Інформація про дозування, включаючи дозу та частоту прийому.

Якщо виникали питання щодо супутньої або попередньої терапії, зв'язувалися з

16. Критерії оцінки ефективності	<p>лікарем-монітором.</p> <p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Параметри плазмової концентрації САВ РК після багаторазового перорального прийому один раз на день (з 1-го по 4-й тиждень) включені (як дозволено даними): <math>C_t</math>, <math>AUC(0-\tau)</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>t_{1/2}</math> та <math>\lambda_z</math>.</li> <li>• Параметри плазми САВ РК після введення САВ LA IM (з 5-го по 41-й тиждень) включені (як дозволено даними): <math>C_t</math>, <math>AUC(0-\tau)</math>, <math>C_{max}</math> і <math>t_{max}</math>.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Параметри плазмової концентрації САВ РК після введення САВ LA внутрішньовенно (з 5-го по 89-й тиждень) відповідно до отриманих даних, включаючи <math>C_t</math>, <math>AUC(0-\tau)</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>t_{1/2}</math> та <math>\lambda_z</math>.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Параметри безпеки та переносимості, включаючи ПР, клінічні лабораторні аналізи, відміни дослідження через ПР, оцінку життєво важливих показників та оцінку ISR.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Параметри безпеки та переносимості, включаючи ПР, відмову від дослідження через ПР, оцінку життєво важливих показників та клініко-лабораторну оцінку.</li> <li>• Частота припинення ін'єкцій, кількість і тяжкість ISR, а також додаткові показники прийнятності.</li> <li>• Може бути вивчена оцінка взаємозв'язку між значущими параметрами безпеки та переносимості і САВ РК.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><i>Розгляд розміру вибірки</i></p> <p>Розмір вибірки у 40 осіб, які отримували лікування САВ LA, був обраний для того, щоб забезпечити адекватну оцінку даних з безпеки, переносимості та</p>

фармакокінетики в цій популяції до переходу у велику Фазу 3 дослідження.

#### *Первинні аналізи РК*

Первинні аналізи РК базувалися на популяціях перорального РК та ін'єкційного (41-й тиждень) РК, якщо не вказано інше.

Параметри РК були розраховані за допомогою стандартного некомпартментного аналізу відповідно до поточної робочої практики та з використанням Phoenix WinNonlin версії 8.0.

Всі розрахунки некомпартментних параметрів базувалися на фактичному часі відбору проб, і всі концентрації були включені в оцінку параметрів РК незалежно від того, чи були проби відібрані в зазначений часовий проміжок, чи ні.

#### *Аналіз безпеки CAB LA*

Первинний аналіз безпеки був проведений після того, як всі досліджувані завершили візит на 41-му тижні і набори даних були авторизовані. Було проаналізовано всі дані ін'єкційних пацієнтів, зібрані з 5-го по 41-й тиждень (тобто, у фазі ін'єкцій). Кінцеві точки аналізу включали клінічні та лабораторні події 2-го ступеня або вище, що виникли від першої ін'єкції до 8 тижнів після останньої ін'єкції у суб'єктів, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію.

Розширений аналіз безпеки був проведений після того, як всі досліджувані завершили візит на 89-му тижні і набори даних були авторизовані. Було проаналізовано всі дані від ін'єкційних пацієнтів, зібрані з 5-го по 89-й тиждень (тобто, у фазі ін'єкцій та фазі спостереження). Кінцеві точки аналізу були такими ж, як і для первинного аналізу безпеки.

Для оцінки безпеки кількість та відсоток суб'єктів, які досягли кожної кінцевої точки безпеки, були занесені в таблицю. Кожен суб'єкт зробив свій внесок один раз у кожній категорії (тобто тільки для ПР найвищого ступеня тяжкості) для оцінки безпеки.

*Аналіз переносимості САВ LA*

Аналіз переносимості проводився на основі популяції безпечної ін'єкції, якщо не вказано інше. Усі зведені дані та статистика були розраховані на основі наявних даних, якщо не вказано інше.

Для оцінки переносимості САВ LA була розрахована частка (з 95% довірчим інтервалом [CI]) осіб, які припинили прийом ін'єкцій до завершення повного курсу через ПР, непереносимість ін'єкцій, частоту ін'єкцій або тягар процедур, пов'язаних з ін'єкціями, серед тих осіб, які отримали принаймні 1 ін'єкцію.

Для оцінки переносимості та задоволеності лікуванням також використовували опитувальник. Для кожного питання відповіді були підсумовані за часткою респондентів, які вказали відповідь, від загальної кількості тих, хто відповів на питання. Для кожного респондента було підраховано загальний бал задоволеності лікуванням.

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

Всі учасники були китайцями, чоловічої статі, середній вік - 28,5 років. Один учасник повідомив про клінічно значущі аномалії ЕКГ під час скринінгу (див. таблицю нижче).

**Таблиця: Короткі демографічні характеристики (безпечне населення)**

		Всього (N=48)	
Вік (років)	n	48	
	Середнє значення (SD)	31,1(8,11)	
	Медіана	28,5	
	хвилин	20	
	Максимум	53	
Вікова група 3(років), n(%)	18-24	8(17)	
	25-29	18(38)	
	30-39	13(27)	
	≥40	9(19)	
Самовизначена стать	n	48	
	Чоловіча	48 (100)	
Етнічна приналежність 5, n (%)	n	48	
	Не іспаномовні/ латиноамериканці	48(100)	
Географічне походження3, n(%)	n	48	
	Азійське - китайське	48(100)	
Зріст (см)	n	48	
	Середнє значення (SD)	171,48(7,163)	
	Медіана	172	
	хвилин	154	
	Максимум	186,5	
Вага (кг)	n	48	
	Середнє значення (SD)	68,54(9,643)	
	Медіана	68,4	
	хвилин	47,5	
Індекс маси тіла (кг/ квадратний))	n	48	
	Середнє значення (SD)	23,269 (2,5689)	
	Медіана	23,615	
	хвилин	17,61	
Максимум	27,62		
	Результати ЕКГ при скринінгу, n (%)	n	48
		Нормальний	23(48)
		Ненормальний, не є клінічно значущим	24(50)
Ненормальний, клінічно значущий	1(2)		

ЕКГ=електрокардіограма; Max=максимум; Min=мінімум; SD=стандартне відхилення.

а. Відсотки були розраховані з використанням кількості суб'єктів з доступною інформацією (тобто, n) як знаменника.

20. Результати ефективності

У пероральній фазі після щоденного перорального прийому 30 мг САВ, повторюваного протягом 28 днів дорослими китайськими чоловіками, середньгеометрична пікова експозиція САВ протягом інтервалу дозування ( $\tau =$

24 години) на 27-й день становила 10,5 мкг/мл (t<sub>max</sub>) приблизно через 2 години після прийому дози (медіана), а загальна системна експозиція САВ становила 191 год\*мкг/мл для AUC(0-τ). Після цього плазмові концентрації САВ знижувалися монофазно із середнім геометричним часом t<sub>1/2</sub> приблизно 1,89 дня.

У фазі ін'єкцій після внутрішньовенного введення 600 мг САВ LA кожні 4-8 тижнів протягом 28 тижнів дорослим китайським чоловікам середні арифметичні концентрації САВ у плазмі крові підтримувалися вище 0,166 мкг/мл (скоригована на білок [РА] - 90% від максимальної інгібуючої концентрації [IC90]) з 5-го по 41-й тиждень, і вище 0,664 мкг/мл (4x РА-IC90) з 6-го по 41-й тиждень. Після введення останньої дози на 33-му тижні (ін'єкція 5) середні концентрації САВ у плазмі крові підтримувалися вище 0,166 мкг/мл (РА-IC90) до 65-го та 77-го тижня, вище 0,664 мкг/мл (4x РА-IC90) до 53-го тижня та вище 1,35 мкг/мл (8x РА-IC90) до 41-го та 53-го тижня. Середня геометрична пікова експозиція САВ протягом інтервалу дозування (τ = 1344 години) 3,73 мкг/мл на 33-му тижні досягалася (t<sub>max</sub>) приблизно через 6,98 дня після прийому дози (медіана оцінки) із загальною системною експозицією САВ 3443 год\*мкг/мл для AUC(0-τ). Після цього плазмові концентрації САВ знижувалися монофазно із середнім геометричним часом t<sub>1/2</sub> приблизно 47 дня.

Стаціонарний стан досягався на 9-му тижні (концентрація після початкової ін'єкції, тобто навантажувальна доза), і не спостерігалось накопичення концентрації САВ у плазмі крові після повторного внутрішньовенного введення 600 мг САВ LA кожні 4-8 тижнів дорослим китайським пацієнтам чоловічої статі.

Параметри РК плазми крові САВ та експозиція в цьому дослідженні узгоджувалися з даними історичних досліджень.

## 21. Результати безпеки

### *Безпека*

- Всі учасники (48 [100%]) повідомили про щонайменше 1 ПР під час дослідження. Найбільше повідомлень про ПР було зафіксовано під час фази ін'єкцій. Більшість ПР, про які повідомлялося під час дослідження, були 1-го або 2-го ступеня. Більшість суб'єктів повідомляли про побічні реакції 2 або вище ступеня та поширені побічні реакції 2-4 ступеня під час фази ін'єкції, найпоширенішою побічною реакцією 2 або вище ступеня був біль у ділянці ін'єкції. В одного учасника пероральної фази виникло 2 ПР, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату або виведення з дослідження. Один суб'єкт повідомив про 1 серйозне побічне явище (СПЯ)

	<p>під час фази ін'єкцій. Під час дослідження не було зафіксовано жодного смертельного випадку.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом 29 (60%) респондентів повідомили про щонайменше 1 лабораторне відхилення 2 класу або вище. Найчастіше повідомлялося про лабораторні відхилення 2 ступеня або вище, включаючи розрахункові показники кліренсу креатиніну та креатинкінази. Жодне з цих лабораторних відхилень не відповідало критеріям відміни.</li> <li>• Середні зміни життєво важливих показників порівняно з вихідним рівнем не показали клінічно значущих змін. Середні показники життєдіяльності були в межах норми протягом усього дослідження. Максимальні значення артеріального тиску свідчать про легкі (систоличний артеріальний тиск від 140 до 159 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск від 90 до 99 мм рт. ст.) відхилення від норми, що спостерігалися у кількох суб'єктів. Під час дослідження не було виявлено відхилень артеріального тиску 2 ступеня або вище.</li> <li>• Більшість суб'єктів мали нормальні показники ЕКГ під час скринінгу. Один суб'єкт повідомив про клінічно значущі аномальні результати ЕКГ під час скринінгу.</li> </ul> <p><i>Результати для здоров'я</i></p> <p>Більшість учасників були більш задоволені ін'єкціями САВ LA порівняно з таблетками, які приймали під час пероральної фази дослідження. Більшість респондентів були задоволені своїм лікуванням з метою профілактики ВІЛ-інфекції з середнім загальним балом 23,0. Більшість респондентів розглядали можливість використання послуг САВ LA для профілактики ВІЛ-інфекції в майбутньому.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Безпека</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пероральний САВ 30 мг, що приймався один раз на добу, добре переносився в пероральній фазі, повідомлялося про декілька несерйозних ПР, і 1 пацієнт був виведений з дослідження через ПР, що призвело до припинення прийому препарату.</li> <li>• Під час ін'єкційної фази повідомлялося про більшу кількість ПР порівняно з пероральною фазою, а ISR виникали у всіх суб'єктів. Більшість ISR були 1-го або 2-го ступеня, а найпоширенішою медикаментозною ПР 2-го ступеня був</li> </ul>



біль у місці ін'єкції, про яку повідомлялося найчастіше. Жоден з ПР не призвів до виходу з дослідження або припинення прийому досліджуваного препарату.

- Один суб'єкт повідомив про 1 СПЯ (постпроцедурна кровотеча) під час фази ін'єкцій, яка була розцінена як така, що не пов'язана з досліджуваним препаратом.
- Під час дослідження не було зафіксовано жодного смертельного випадку.
- Більшість учасників (60%) повідомили про лабораторні відхилення 2 ступеня або вище, але жодне з лабораторних відхилень не відповідало критеріям відміни.

#### *Фармакокінетика*

Після щоденного перорального прийому 30 мг САВ, що повторювався протягом 28 днів у дорослих китайських чоловіків, концентрації САВ у плазмі крові на 27-й день були вказані:

- Середня геометрична пікова системна експозиція протягом інтервалу дозування досягалася з медіаною  $t_{max}$  через 2 години після прийому дози. Після цього плазмові концентрації САВ знижувалися з середнім геометричним часом  $t_{1/2}$  приблизно 1,89 дня.
- Показники орального кліренсу (CL/F) коливався від 0,124 до 0,242 л/год, а  $V_z/F$  - від 7,00 до 14,0 л.
- Міжсуб'єктна варіабельність (%CV<sub>b</sub>) ступеня системного впливу САВ становила 19,5% та 20,5% для  $C_{max}$  та AUC(0- $\tau$ ) відповідно.

Після внутрішньовенного введення 600 мг САВ LA, яке повторювали кожні 4-8 тижнів протягом 28 тижнів у дорослих китайських чоловіків, концентрації САВ у плазмі крові на 33-му тижні були вказані:

- Середня геометрична пікова системна експозиція протягом інтервалу дозування досягалася з медіаною  $t_{max}$  приблизно через 6,98 дня після прийому дози. Після цього плазмові концентрації САВ знижувалися з середнім геометричним  $t_{1/2}$  приблизно 47 днів, що приблизно в 25 разів довше, ніж після перорального застосування, і підтверджує кінетику, обмежене всмоктування, раніше представлену для САВ LA при внутрішньом'язовому введенні.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CL/F коливався від 0,0884 до 0,472 л/год.</li> <li>• Міжсуб'єктна варіабельність (%CVb) ступеня системного впливу САВ становила 66,1% та 41,1% для C<sub>max</sub> та AUC(0-τ) відповідно.</li> <li>• Статистичний аналіз концентрацій САВ у плазмі крові показав, що між 6-м і 34-м тижнями не було помітного накопичення САВ у плазмі крові, середнє геометричне відношення (90% CI) становило 1,13 (0,894, 1,43).</li> <li>• Концентрації САВ у плазмі крові вказували на те, що стаціонарний стан був досягнутий на 9-му тижні; середнє геометричне відношення [середнє значення на 9-му тижні / середнє значення на 17-33-му тижні] (90% CI) становило 0,990 (0,876, 1,12).</li> <li>• Системна експозиція САВ (C<sub>max</sub>, C<sub>t</sub> і AUC[0-τ]) і параметри термінальної фази (λ<sub>z</sub> і t<sub>1/2</sub>) були порівнянними з тими, що спостерігалися у японських (201584 [FLAIR]) і корейських (201585 [ATLAS]) ВІЛ-інфікованих суб'єктів за даними попередніх досліджень.</li> <li>• Параметри РК плазми крові САВ та експозиція в цьому дослідженні узгоджувалися з даними історичних досліджень.</li> </ul> <p><i>Результати для здоров'я</i></p> <p>Ін'єкції САВ LA переносилися добре. Більшість респондентів були задоволені ін'єкційним лікуванням САВ LA і розглядали можливість використання САВ LA для профілактики ВІЛ-інфекції в майбутньому.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 21**  
**Study ID- ADME / Document ID: 2015N258625 00**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Tablet, quality control</b>  Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  Priory Street, Ware, SG12 0DJ  United Kingdom</p> <p><b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b>  Glaxo Wellcome S.A.  Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind.  Allendeduero, 09400 Aranda de Duero  Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A mechanistic static model-based evaluation of cabotegravir (GSK1265744) as a perpetrator of drug-drug interactions Study: ADME / Document ID: 2015N258625_00
6. Phase of clinical trial	N/A
7. Period of clinical trial	N/A
8. Countries, where clinical trial has been conducted	UK
9. Number of trial subjects	planned: N/A actual: N/A
10. Main purpose and secondary objective of CT	The objective of this investigation is to predict the potential effect of cabotegravir on the exposure (AUC) of substrates (co-medications) cleared via UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2-K.
11. Clinical trial design	In vitro data were incorporated into mechanistic models to further investigate the drug-drug interaction potential of cabotegravir and determine the need to conduct a clinical drug-drug interaction study upon co-administration in clinical development.

	The test system for this analysis was limited to calculations using a static (static with respect to each probe substrate (where possible) mathematical model for the prediction of increases in AUC of UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2-K substrates in the presence of CAB.
12. Main inclusion criteria	This analysis used appropriate exposure values such as C <sub>max</sub> obtained from the literature, including LAI115428 (healthy subjects).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	CAB C <sub>max</sub> (20.48 uM) was obtained from the literature to assess the impact of CAB as an inhibitor on various enzymes and transporters.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A
15. Concomitant therapy	N/A
16. Criteria for evaluation efficacy	N/A
17. Criteria for evaluation safety	N/A
18. Statistical methods	<p><b>Test System</b></p> <p>The test system for this analysis was limited to calculations using a static (static with respect to each probe substrate (where possible)) mathematical model for the prediction of increases in AUC of UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2-K in the presence of cabotegavir.</p> <p><b>Methods and Procedures</b></p> <p>Approaches using mechanistic static models for quantitative predictions of drug interactions have been covered comprehensively in the literature. Mechanistic static models that consider reversible inhibition of the mechanism in question (e.g., UGT, OAT or MATE) and the contribution of clearance, fraction metabolised (f<sub>m</sub>) for drug metabolizing enzymes UGT or fraction excreted (f<sub>e</sub>) for drug transporter proteins OAT or MATE were applied to estimate the magnitude of the interaction.</p> <p><u><i>DDI risk assessment for UGT1A3 and UGT1A9</i></u></p> <p>The mechanistic static mathematical models utilized for the UGT analysis have been described in the literature and are shown below:</p>

$$\frac{AUCI}{AUC} = \frac{1}{\frac{f_m}{\left(1 + \frac{I}{K_i}\right)} + (1 - f_m)}$$

Where:

$f_m$  is the fraction of UGT probe substrate metabolised by enzyme (in this case  $f_m = 1$  was used for worst case prediction)

$K_i$  is the dissociation constant of the inhibitor from the enzyme (assumed to be half the IC50).

$I$  is the estimation of the unbound in vivo systemic inhibitor concentration. Two different concentrations of cabotegravir were assumed: systemic  $C_{max}$  or estimated hepatic inlet as derived by the following reason:

To determine the inhibitor concentration ( $I_{hepatic\ inlet}$ ) at the enzyme active site the following equations described below were employed:

$$I_{hepatic\ inlet} = C_{max} + \frac{k_a \times F_a \times D}{Q_h}$$

Where:

$C_{max}$  (also known as  $I$ ) is the estimation of the unbound in vivo systemic inhibitor concentration in plasma

$k_a$  is the cabotegravir absorption rate constant which is unknown. For the purposes of this analysis a value of  $0.1 \text{ min}^{-1}$  was utilized which suggests relatively rapid absorption

$F_a$  is the fraction of cabotegravir absorbed, assumed to be 1 for this analysis.

$D$  is the highest anticipated clinical dose of cabotegravir

$Q_h$  is the hepatic blood flow

DDI risk assessment for renal transporters OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K

The mechanistic static mathematical models utilized for the renal transporters analysis have been described in the literature and are shown below:

$$\frac{AUC_I}{AUC} = \frac{1}{\frac{f_e}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} + (1 - f_e)}$$

Where:

$f_e$  is the fraction of drug (i.e., probe substrate) excreted via a particular mechanism (e.g., OAT1, OAT3 etc).

$K_i$  is the dissociation constant of the inhibitor from the transporter (assumed to be half the IC50).

$I$  is the estimation of the unbound in vivo systemic inhibitor concentration in plasma

Model parameters for cabotegravir are shown in Table 1.

**Table 1 Model parameters used for cabotegravir**

Parameter	Value	Definition
Molecular weight	405.35	Inhibitor molecular weight
C <sub>max</sub> (μM)	20.48 μM	Systemic C <sub>max</sub> (blood) of inhibitor
Dose (mg)	30 mg	Clinical dose of Cabotegravir
F <sub>u</sub>	0.004	Fraction of inhibitor unbound (PPB =99.6%)
UGT1A3 IC <sub>50</sub> (μM)	12	Inhibition constant against UGT1A3
UGT1A9 IC <sub>50</sub> (μM)	46	Inhibition constant against UGT1A9
OAT1 IC <sub>50</sub> (μM)	0.812	Inhibition constant against OAT1
OAT3 IC <sub>50</sub> (μM)	0.411	Inhibition constant against OAT3
MATE1 IC <sub>50</sub> (μM)	18.2	Inhibition constant against MATE1
MATE2-K IC <sub>50</sub> (μM)	14.2	Inhibition constant against MATE2-K
K <sub>a</sub>	0.1	Absorption rate constant of inhibitor
F <sub>a</sub>	1	Fraction of inhibitor absorbed
Q <sub>h</sub>	1498	Liver blood flow

N/A = Not Applicable

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

N/A

20. Efficacy /PK results

Efficacy not evaluated in this study.

The effect of cabotegravir (30 mg oral), on the pharmacokinetics of drug metabolizing enzymes UGT1A3 and UGT1A9 substrates was predicted using a static mathematical model based approach. The results of the extrapolated increases in

systemic exposure (AUC) are shown in Table 2.

**Table 2 Predicted increases in exposure for substrates of UGT1A3 and UGT1A9**

	Extrapolated fold increase in AUC of probe substrate with a $f_m = 1$ (worst case)		
	Fu=0.004 (measured) Cmax=20.48 $\mu$ M (obs)	10 x Fu=0.04* Cmax=20.48 $\mu$ M (obs)	Fu=0.004 (measured) 5x Cmax=102.4 $\mu$ M*
UGT1A3 (IC50 = 12 $\mu$ M)	1.0	1.1-1.2**	1.1
UGT1A9 (IC50= 46 $\mu$ M)	1.0	1.0	1.0

\* sensitivity analysis

\*\* range based on [I]=free systemic and free hepatic inlet

The effect of cabotegravir (30 mg oral), on the pharmacokinetics of drug transporters OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K substrates was predicted using a static mathematical model based approach. The results of the extrapolated changes in systemic exposure (AUC) are shown in Table 3 and Table 4.

**Table 3 Predicted increases in exposure for substrates of OAT1 and OAT3**



	Extrapolated fold increase in AUC of probe substrate		
	Fu=0.004 (measured) Cmax=20.48 uM (obs)	5 x Fu=0.02* Cmax=20.48 uM(obs)	Fu=0.004 (measured) 5x Cmax=102.4 uM*
OAT1 (IC50 = 0.812 uM)	1.20	2.0	2.0
OAT3 (IC50= 0.411 uM)	1.26	1.92	1.92

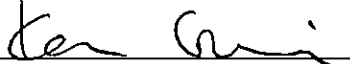
\* sensitivity analysis

**Table 4 Predicted increases in exposure for substrates of MATE1 or MATE2-K**

	Extrapolated fold increase in AUC of probe substrate		
	Fu=0.004 (measured) Cmax=20.48 uM (obs)	10 x Fu=0.04* Cmax=20.48 uM (obs)	Fu=0.004 (measured) 5x Cmax=102.4 uM*
MATE1 (IC50 =18.2uM)	1.01	1.09	1.05
MATE2-K (IC50=14.2 uM)	1.01	1.12	1.06

\* sensitivity analysis

The results of the modelling show cabotegravir has low risk (<1.26-fold) of DDI with substrates of UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K. A sensitivity analysis was performed to assess the impact of plasma protein binding and systemic concentrations on the magnitude of DDI. The predictions show that, increasing the free fraction or systemic concentrations by >2-fold, the risk of a DDI still remains weak (i.e., <2-fold).

21. Results	Safety not evaluated in this study.
22. Conclusion (summary)	A mechanistic static mathematical model was used to predict the effect of cabotegravir on exposure of substrates of UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2-K. The results of the model showed cabotegravir has a low risk of being a perpetrator of DDIs with substrates of UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2-K (predicted AUC change <2-fold).
Applicant (registration certificate holder)	 <hr/> (signature)  Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 21**  
**ID випробування - ADME / ID документа: 2015N258625\_00**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Великом Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) · Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Механістична статична модель на основі оцінки каботегравіру (GSK1265744) як винуватця лікарських взаємодій  Дослідження: ADME / ідентифікатор документа: 2015N258625_00
6. Фаза клінічного випробування	Н/Д
7. Період клінічного випробування	Н/Д
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: Н/Д фактично: Н/Д
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є прогнозування потенційного впливу каботегравіру на експозицію (AUC) субстратів (супутніх препаратів), що кліренсуються за допомогою UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K.
11. Дизайн клінічного випробування	Дані in vitro були включені в механістичні моделі для подальшого вивчення потенціалу взаємодії каботегравіру з лікарськими засобами та визначення необхідності проведення клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів при сумісному застосуванні в ході клінічних розробок. Тест-система для цього аналізу

	була обмежена розрахунками з використанням статичної (нерухомої по відношенню до кожного субстрату зонда (де це можливо) математичної моделі для прогнозування збільшення AUC субстратів UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K у присутності САВ.
12. Основні критерії включення	У цьому аналізі використовувалися відповідні значення експозиції, такі як Стах, отримані з літератури, включаючи LAI115428 (здорові суб'єкти).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Стах САВ (20,48 мкМ) було отримано з літератури для оцінки впливу САВ як інгібітора на різні ферменти та транспортери.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Н/Д
17. Критерії оцінки безпеки	Н/Д
18. Статистичні методи	<p><b>Тестова система</b></p> <p>Тест-система для цього аналізу була обмежена розрахунками з використанням статичної (статичної щодо кожного субстрату зонда (де це можливо)) математичної моделі для прогнозування збільшення AUC UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K у присутності каботегавіру.</p> <p><b>Методи та процедури</b></p> <p>Підходи з використанням механістичних статичних моделей для кількісного прогнозування взаємодії лікарських засобів всебічно висвітлені в літературі. Для оцінки величини взаємодії були застосовані механістичні статичні моделі, які враховують оборотне інгібування відповідного механізму (наприклад, UGT, OAT або MATE) і внесок кліренсу, фракції метаболізму (fm) для ферментів, що метаболізують лікарські засоби UGT, або фракції екскреції (fe) для білків-переносників лікарських засобів OAT або MATE.</p> <p><u>Оцінка ризику DDI для UGT1A3 та UGT1A9</u></p> <p>Механічні статичні математичні моделі, що використовуються для аналізу UGT, описані в літературі і наведені нижче:</p>

$$\frac{AUCI}{AUC} = \frac{1}{\frac{f_m}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} + (1 - f_m)}$$

Де:

$f_m$  - частка субстрату зонда UGT, що метаболізується ферментом (у цьому випадку  $f_m=1$  було використано для найгіршого прогнозу)

$K_i$  - константа дисоціації інгібітора від ферменту (приймається рівною половині  $IC_{50}$ ).

$I$  - оцінка незв'язаної системної концентрації інгібітору *in vivo*. Припускали дві різні концентрації каботегравіру: системну  $C_{max}$  або розраховану печінкову концентрацію, яку виводили з наступних міркувань:

Для визначення концентрації інгібітора ( $C_{hepatic, inlet}$ ) в активному центрі ферменту використовували рівняння, описані нижче:

$$C_{hepatic, inlet} = C_{max} + \frac{k_a \times F_a \times D}{Q_h}$$

Де:

$C_{max}$  (також відома як  $I$ ) - це оцінка незв'язаної системної концентрації інгібітору в плазмі крові *in vivo*

$k_a$  - константа швидкості всмоктування каботегравіру, яка є невідомою. Для цілей цього аналізу було використано значення 0,1 хв<sup>-1</sup>, що свідчить про відносно швидке всмоктування

$F_a$  - частка абсорбованого каботегравіру, для цього аналізу прийнята за 1.

$D$  - найвища очікувана клінічна доза каботегравіру

$Q_h$  - печінковий кровотік

Оцінка ризику DDI для ниркових транспортерів OAT1, OAT3, MATE1 та MATE2-K

Механічні статичні математичні моделі, що використовуються для аналізу ниркових транспортерів, описані в літературі і наведені нижче:

$$\frac{AUC_I}{AUC} = \frac{1}{\frac{f_e}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} + (1 - f_e)}$$

Де:

$f_e$  - частка препарату (тобто субстрату зонда), що виводиться за допомогою певного механізму (наприклад, OAT1, OAT3 тощо).

$K_i$  - константа дисоціації інгібітора від транспортера (приймається рівною половині IC50).

$I$  - оцінка незв'язаної in vivo системної концентрації інгібітору в плазмі крові

Параметри моделі для каботегравіру наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 Параметри моделі, використані для каботегравіру

Параметр	Значення	Визначення
Молекулярна маса	405,35	Молекулярна маса інгібітору
Стах (мкМ)	20,48 мкМ	Системна Стах (у крові) інгібітору
Дозування (мг)	30 мг	Клінічна доза каботегравіру
$F_u$	0,004	Частка незв'язаного інгібітору (PPV =99,6%)
UGT1A3 IC50 (мкМ)	12	Константа інгібування проти UGT1A3
UGT1A9 IC50 (мкМ)	46	Константа інгібування проти UGT1A9
OAT1 IC50 (мкМ)	0,812	Константа інгібування проти OAT1
OAT3 IC50 (мкМ)	0,411	Константа інгібування проти OAT3
MATE1 IC50 (мкМ)	18,2	Константа інгібування проти MATE1
MATE2-K IC50 (мкМ)	14,2	Константа інгібування проти MATE2-K
$K_a$	0,1	Константа швидкості всмоктування інгібітору
$F_a$	1	Частка поглинутого інгібітору
$Q_h$	1498	Печінковий кровотік

Н/Д = немає даних

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

Н/Д

20. Результати ефективності

Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.

Вплив каботегравіру (30 мг перорально) на фармакокінетику субстратів ферментів метаболізму UGT1A3 та UGT1A9 було спрогнозовано за допомогою підходу на основі статичної математичної моделі. Результати екстрапольованого збільшення системної експозиції (AUC) наведені в таблиці 2.

**Таблиця 2** Прогнозоване збільшення експозиції для субстратів UGT1A3 та UGT1A9

	Екстрапольоване кратне збільшення AUC субстрату зонда з $f_m = 1$ (найгірший випадок)		
	Fu=0.004 (виміряно) C <sub>max</sub> =20.48 мкМ (спостереження)	10 x Fu=0,04* C <sub>max</sub> =20,48 мкМ (спостереження)	Fu=0.004 (виміряно) 5x C <sub>max</sub> =102.4 мкМ*
UGT1A3 (IC50= 12 мкМ)	1,0	1,1- 1,2**	1,1
UGT1A9 (IC50= 46 мкМ)	1,0	1,0	1,0

\* аналіз чутливості

\*\* діапазон на основі [f] = вільний системний та вільний печінковий вхід

Вплив каботегравіру (30 мг перорально) на фармакокінетику субстратів транспортерів лікарських засобів OAT1, OAT3, MATE1 та MATE2-K був спрогнозований за допомогою статичної математичної моделі. Результати екстрапольованих змін системної експозиції (AUC) наведені в Таблиці 3 та Таблиці 4.

**Таблиця 3** Прогнозоване збільшення експозиції для субстратів OAT1 та OAT3



	Екстрапольоване кратне збільшення AUC субстрату зонда		
	Fu=0.004 (виміряно) Cmax=20.48 мкМ (спостереження)	5 x Fu=0,02* Cmax=20,48 мкМ (спостереження)	Fu=0.004 (виміряно) 5x Cmax=102.4 мкМ*
OAT1 (IC50= 0,812 мкМ)	1,20	2,0	2,0
OAT3 (IC50= 0,411 мкМ)	1,26	1,92	1,92

\* аналіз чутливості

**Таблиця 4** Прогнозоване збільшення опромінення для субстратів MATE1 або MATE2-K

	Екстрапольоване кратне збільшення AUC субстрату зонда		
	Fu=0.004 (виміряно) Cmax=20.48 мкМ (спостереження)	10xFu= 0,04* Cmax=20.48 мкМ (спостереження)	Fu=0.004 (виміряно) 5x Cmax= 102,4 мкМ*
MATE1 (IC50= 18.2μM)	1,01	1,09	1,05
MATE2-K (IC50= 14,2 мкМ)	1,01	1,12	1,06

\* аналіз чутливості

Результати моделювання показали, що каботегравір має низький ризик (<1,26 раза) виникнення DDI із субстратами UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 та MATE2-K. Було проведено аналіз чутливості для оцінки впливу зв'язування з білками плазми крові та системних концентрацій на величину DDI. Прогнози показують, що при

	збільшенні вільної фракції або системних концентрацій у >2 рази ризик виникнення DDI все ще залишається низьким (тобто <2 разів).
21. Результати безпеки	Безпека не оцінювалася в цьому дослідженні.
22. Висновок (заключення)	Для прогнозування впливу каботегравіру на субстрати UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K була використана механістична статична математична модель. Результати моделі показали, що каботегравір має низький ризик бути винуватцем DDI із субстратами UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K (прогнозована зміна AUC <2 разів).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 22**  
**Study ID- ADME / Document ID: 2018N389974 01**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Tablet, quality control</b>  Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  Priory Street, Ware, SG12 0DJ  United Kingdom</p> <p><b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b>  Glaxo Wellcome S.A.  Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind.  Allendeduero, 09400 Aranda de Duero  Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Evaluation of Cabotegravir (GSK1265744) Drug-Drug Interactions using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling. Study: ADME / Document ID: 2018N389974 01
6. Phase of clinical trial	N/A
7. Period of clinical trial	N/A
8. Countries, where clinical trial has been conducted	UK
9. Number of trial subjects	Data from multiple studies incorporated into model
10. Main purpose and secondary objectives of CT	To assess CAB drug-drug interaction potential using Simcyp v17.1 PBPK software. The PBPK model was used to evaluate the clinical

	relevance of the OAT1 and/or OAT3 inhibition potential of CAB to predict any change in exposure of OAT1/3 substrates. The PBPK model was further evaluated to assess the DDI potential of CAB as a victim drug when dosed with UGT1A1/ UGT1A9 inhibitors or inducers.
11. Clinical trial design	The developed model for CAB was verified by comparing the simulated PK profiles of the PBPK model against single and multiple oral dosing clinical PK studies in healthy volunteers, healthy adults with UGT1A1 poor metabolizer phenotype, and severe renally impaired patients.
12. Main inclusion criteria	Healthy subjects
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Oral CAB 30 mg single dose or repeat dose once daily
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A
15. Concomitant therapy	N/A
16. Criteria for evaluation efficacy	N/A
17. Criteria for evaluation safety	N/A
18. Statistical methods	N/A
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	N/A
20. Efficacy/PK results	<p>Efficacy was not evaluated in this study.</p> <p>In vitro studies indicated that Cabotegravir inhibits renal transporters organic anion transporter (OAT)1 and OAT3 with IC50 values of 0.81 <math>\mu</math>M and 0.41 <math>\mu</math>M, respectively. PBPK model-based analysis to further assess the clinical risk of OAT1 and/or OAT3 inhibition-mediated drug-drug interactions (DDI) by Cabotegravir was conducted using Simcyp v17.1 software. CAB is primarily metabolized by UGT1A1 and to a lesser extent by UGT1A9. Hence the PBPK model was also used to further assess the DDIs with</p>

relevant clinical UGT1A1 and UGT1A9 inhibitors. A Cabotegravir PBPK model was developed based on its physicochemical properties, in vitro measurements of enzyme clearance (UGT1A1 and UGT1A9) and in vitro measured values of OAT1/OAT3 inhibition, and clinical PK observations.

PBPK models of several OAT1/OAT3 substrates and inhibitors were verified in the Simcyp simulator by comparison with actual clinical DDI published reports. Simulated DDIs of OAT1/OAT3 substrates (methotrexate, tenofovir, ciprofloxacin, cidofovir, cefuroxime, oseltamivir carboxylate, baricitinib, and S44121) and inhibitors (probenecid, diclofenac) predicted the AUC ratios accurately within 5%-30% of observed mean clinical DDIs (Table 1). Detailed statistical analysis is reported in StatTrack\_10549 VI, which provides a more detailed assessment of the comparison of the simulations to the reported observed values. On this basis, Simcyp simulator and related files were qualified as appropriately sensitive for predicting OAT1/OAT3 inhibition-mediated clinical DDIs.

**Table 1**                      **Simulated vs. Observed Pharmacokinetic Parameters for OAT1/OAT3 substrates after co-administration with OAT1/OAT3 Inhibitors for Simcyp Software Qualification**

DDI Drugs (Substrate - Perpetrator)	AUC Ratio		Cmax Ratio	
	Observed	Simulated	Observed	Simulated
S44121 - Probenecid <sup>1</sup>	2.2 (1.9 - 2.7)	2.1 (1.2 - 4.8)	NR	1.2 (1.1 - 1.5)
Ciprofloxacin - Probenecid <sup>1</sup>	1.7	1.6 (1.2 - 2.3)	1.2	1.2 (1.1 - 1.3)
Tenofovir - S44121 <sup>1</sup>	0.89(0.56-1.1)	1.0 (1.0 - 1.1)	NR	1.0 (1.0 - 1.1)
Baricitinib - Probenecid <sup>2</sup>	2.0 (1.9, 2.2) <sup>4</sup>	1.8 (1.3, 2.8) <sup>3</sup>	1.0 (0.94, 1.1) <sup>4</sup>	1.1 (1.0, 1.2) <sup>3</sup>
Oseltamivir carboxylate - Probenecid <sup>3</sup>	2.5 (2.3, 2.8) <sup>4</sup>	2.2 (1.5, 3.0) <sup>3</sup>	1.9 (1.7, 2.0) <sup>4</sup>	1.8 (1.4, 2.3) <sup>3</sup>
Cidofovir - Probenecid <sup>2</sup>	1.0	1.3 (1.1, 1.7)	1.1	1.1 (1.0, 1.1)

DDI Drugs (Substrate -- Perpetrator)	AUC Ratio		C <sub>max</sub> Ratio			
	Observed	Simulated	Observed	Simulated		
Methotrexate -- Diclofenac <sup>3</sup>	1.3	1.0 (1.0 -1.0)	1.0	1.0 (1.0 -1.0)		
Cefuroxime -- Probenecid <sup>2</sup>	1.4	1.8 (1.3 - 2.4)	1.1	1.1 (1.0 -1.2)		
Adefovir -- Probenecid <sup>2</sup>	1.8	1.7 (1.3 - 2.0)	NR	1.5 (1.2 - 1.7)		
	Half-Life Mean Ratio		Plasma Clearance Mean Ratio		C <sub>24</sub> Mean Ratio <sup>5</sup>	
	Observed	Predicted	Observed	Predicted	Observed	Predicted
Methotrexate- Probenecid	1.5	1.3	0.64	0.64	4.4	3.8

1. Mean (min-max); 2. Geo Mean (5<sup>th</sup>-95<sup>th</sup> percentile); 3. Mean (5<sup>th</sup>-95<sup>th</sup> percentile); 4. Geo Mean (90% CI); 5. Serum concentration ratio for observed and Plasma concentration ratio for Predicted; NR - Not Reported.

The CAB PBPK model was verified through comparison with available clinical studies following single and multiple administration of 30 mg PO Cabotegravir to healthy volunteers. Cabotegravir PBPK model accurately predicted Cabotegravir PK parameters (within acceptable bioequivalence criteria (0.80-1.25) for single as well as multiple dose studies) (Table 2 and Table 3). CAB PK parameters in severe renally impaired patient population (in-built in Simcyp was also simulate and compared to the observed clinical data (Table 2, Study 201480). The extent of drug-drug interaction with a UGT1A1 inducer Rifampin was also simulated (Table 4). The PBPK model was further verified by simulating CAB PK parameters in severe renally impaired patents and UGT1A1 poor metabolizers (Table 5). All simulated values were within the 80%-125%

acceptance criteria. Further detailed assessment is reported in StatTrack\_10549 V1.

**Table 2 Simulated vs. Observed Pharmacokinetic Parameters of Oral Cabotegravir After a Single Dose**

Study Ref	AUC (0-inf) h.ng/mL Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		C <sub>max</sub> (µg/mL) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		CL (L/h) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		T-half (h) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		Y/F (L/Kg) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)	
	Observed	Simulated	Observed	Simulated	Observed	Simulated	Observed	Simulated	Observed	Predicted
LAM17010 30 mg PO SD Healthy Volunteers	146 (128, 167)	114 (56, 238)	3.6 (3.3, 4.0)	3.2 (2.5, 4.3)	0.21 (0.18, 0.23)	0.28 (0.15, 0.54)	39 (36, 42)	34 (20, 66)	NR	0.13 (0.11, 0.13)
201479 30 mg PO SD Healthy Volunteers	127 (95, 170)	132 (63, 276)	3.6 (2.9, 4.3)	3.1 (2.4, 4.2)	0.24 (0.18, 0.32)	0.24 (0.13, 0.45)	37 (33, 42)	39 (24, 72)	0.15	0.12 (0.11, 0.14)
201480 30 mg PO SD Healthy Volunteers	140 (116, 170)	122 (60, 247)	3.4 (3.0, 3.8)	3.2 (2.4, 4.3)	0.21 (0.18, 0.26)	0.26 (0.14, 0.50)	41 (37, 45)	36 (21, 70)	0.15	0.12 (0.11, 0.14)
201480 30 mg PO SD Severe Renally Impaired Patients	143 (115, 177)	115 (55, 255)	3.3 (2.7, 4.2)	3.0 (2.2, 4.0)	0.21 (0.17, 0.26)	0.28 (0.14, 0.55)	39 (34, 45)	36 (20, 71)	0.14 (0.12, 0.16)	0.13 (0.12, 0.14)



**Table 3 Simulated vs. Observed Pharmacokinetic Parameters of Oral Cabotegravir After Multiple Doses**

Study <sup>□</sup>	AUC(0-t) <sup>¶</sup> h·µg/mL <sup>□</sup>		C <sub>max</sub> (µg/mL) <sup>□</sup>		CL(L/h) <sup>□</sup>	
	Observed <sup>□</sup>	Simulated <sup>□</sup>	Observed <sup>□</sup>	Simulated <sup>□</sup>	Observed <sup>□</sup>	Simulated <sup>□</sup>
Geometric-Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> -percentile) <sup>□</sup>						
205712-Cab-30-mg-QD-Repeat-Dose <sup>¶</sup> PK from day 14 in healthy adults <sup>□</sup>	104 <sup>¶</sup> (87,124) <sup>□</sup>	109 <sup>¶</sup> (54,230) <sup>□</sup>	6.4 <sup>¶</sup> (5.5,7.4) <sup>□</sup>	6.2 <sup>¶</sup> (3.7,11.0) <sup>□</sup>	0.29 <sup>¶</sup> (0.24,0.34) <sup>□</sup>	0.28 <sup>¶</sup> (0.13,0.55) <sup>□</sup>
LAN17011-Cab-30-mg-QD-Repeat-Dose <sup>¶</sup> PK from Day 11 in healthy female adults <sup>□</sup>	133(121,148) <sup>□</sup>	120(59,261) <sup>□</sup>	7.8(7.1,8.6) <sup>□</sup>	7.0(4.2,12.8) <sup>□</sup>	NR <sup>□</sup>	0.25(0.11,0.50) <sup>□</sup>

NR – Not Reported<sup>¶</sup>

1. → Geometric Mean (95% CI)<sup>¶</sup>

**Table 4 Simulated vs. Observed DDI Following Co-administration of Oral CAB with Rifampin**

Enzyme-DDI§ (Substrate- Perpetrator)¶	AUC <sub>0-24</sub> -Ratio§		C <sub>max</sub> -Ratio§		CL-Ratio§	
	Observed <sup>1,¶</sup>	Simulated <sup>2,¶</sup>	Observed <sup>1,¶</sup>	Simulated <sup>2,¶</sup>	Observed <sup>1,¶</sup>	Simulated <sup>2,¶</sup>
UGT1A1-Induction§ Cabotegravir- Rifampin <sup>¶</sup>	0.41 <sub>±</sub>	0.52 (0.21- 0.66) <sup>1,¶</sup>	0.94 <sub>±</sub>	0.93 (0.83- 0.97) <sup>1,¶</sup>	2.4 <sub>±</sub>	2.3 (1.5-4.6) <sup>1,¶</sup>

1. → Geometric mean ratio for observed<sup>¶</sup>

2. → Average Geometric mean ratio (minimum and maximum predicted ratio) after incorporating 4 different *in-vitro* UGT1A1 Induction values for Rifampin from 2 literature studies-<sup>¶</sup>

**Table 5 Simulated vs. Observed Effect of UGT 1A1 Activity on Baseline PK parameters of CAB**

Study <sup>¶</sup>	Mean-AUC-ratio <sup>¶</sup>		Mean-C <sub>max</sub> -ratio <sup>¶</sup>	
	Observed <sup>1,¶</sup>	Simulated <sup>2,¶</sup>	Observed <sup>1,¶</sup>	Simulated <sup>2,¶</sup>
30 mg PO SD <sup>¶</sup>				
GSK-report-2016-297521-04 for- observed data in UGT1A1- polymorphic population, and <sup>¶</sup> predictions using Simcyp <sup>®</sup> in poor or- normal UGT1A1-metabolizers for- simulated data. <sup>¶</sup>	1.41 <sub>±</sub>	1.41 <sub>±</sub>	1.27 <sub>±</sub>	1.03 <sub>±</sub>

1. → Ratio of AUC or C<sub>max</sub> in populations with UGT1A1 genotype of low activity to UGT1A1 genotype of normal activity<sup>¶</sup>

2. → Ratio of AUC or C<sub>max</sub> in Simcyp healthy volunteer population modified to UGT1A1 poor metabolizers only to Simcyp population without poor UGT1A1 metabolizers.<sup>¶</sup>

OAT1/OAT3 inhibition-mediated effects of CAB on exposure of co-dosed substrates (methotrexate, tenofovir, ciprofloxacin, cidofovir, cefuroxime, oseltamivir carboxylate, baricitinib, and S44121) were simulated at maximal plasma concentrations of Cabotegravir after

multiple oral doses of 30 mg QD. This enabled assessment of the OAT1/OAT3 inhibition potential by Cabotegravir at maximal clinical exposure. PBPK DDI simulations predicted a mean increase of less than 25% (mean range of 1.04 to 1.18 for AUC and mean range of 1.01 to 1.05 for Cmax) in systemic exposure (AUC and Cmax) for tested OAT1/OAT3 substrates after co-administration with oral Cabotegravir (Figure 1, Table 6). Similar Cabotegravir concentrations following oral and LA administration suggest that these results would also apply to Cabotegravir LA (LAI116482). As such, repeat oral dose Cabotegravir steady-state concentrations were considered clinically relevant to assess DDIs at expected CAB systemic concentrations during LA dosing, as well as during the PK tail following LA discontinuation. Appropriate sensitivity analysis was also conducted with the narrow therapeutic index (OAT3) substrate methotrexate. A mean increase of <25% in Methotrexate exposure is predicted up to a 4-fold more potent CAB OAT3 Ki value than the actual measured value (Figure 2). Similarly, a mean increase of <25% in Methotrexate exposure is predicted up to 3-fold higher CAB dose/exposure than the current targeted clinical dose/exposure (Figure 3). As shown from experimental determination, CAB has very high plasma protein binding and the fu is ~0.006 or less. Further sensitivity analysis predicted <15% increase in methotrexate exposure with up to 10-fold higher fu values in the simulation (Figure 4).

**Figure 1** Predictions for AUC and Cmax ratios of OAT1/OAT3 substrates when co-dosed with oral CAB 30 mg repeat dose

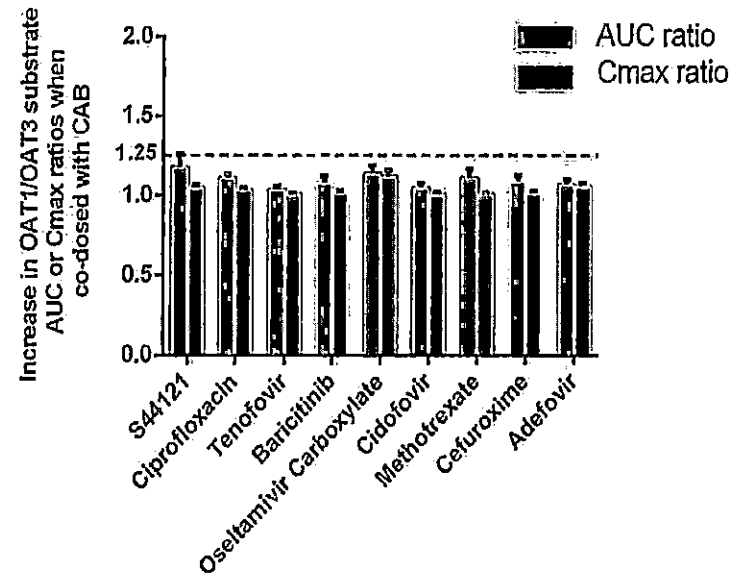
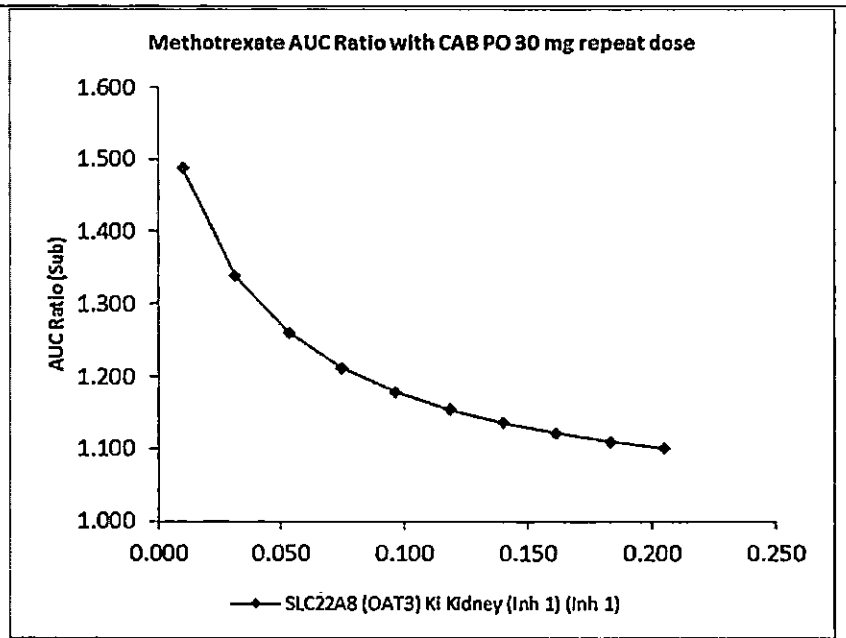


Table 6

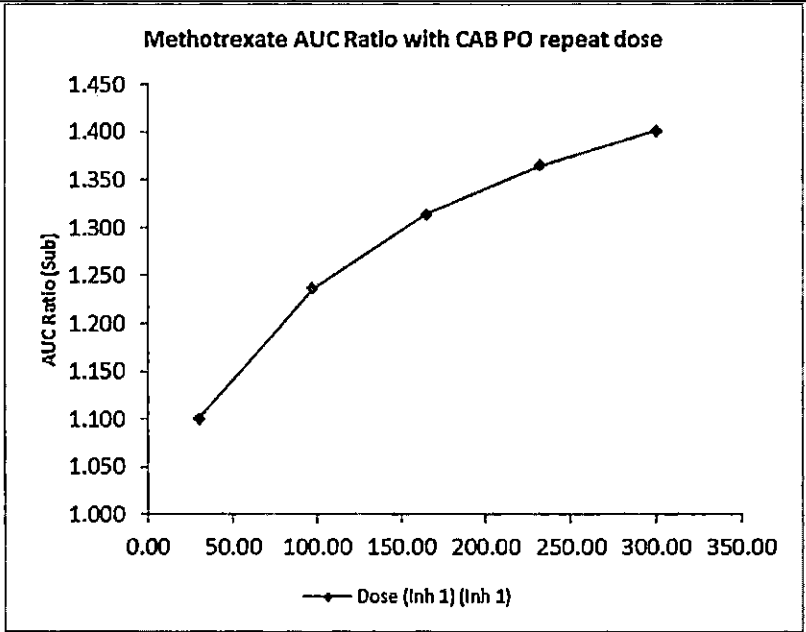
Simcyp predictions – OAT1 and/or OAT3 inhibition predictions at steady state after 30 mg oral once a day repeat dose of CAB for 14 days and co-dosed with single doses of specific OAT1/OAT3 substrates on day 10

Substrate Drug† (Transporter)‡	AUC Ratio ~ Geometric Mean (95 <sup>th</sup> Percentile)‡	C <sub>max</sub> Ratio ~ Geometric Mean (95 <sup>th</sup> Percentile)‡
	Predicted‡	Predicted‡
S44121† (OAT1 and OAT3)‡	1.18 (1.07-1.34)‡	1.05 (1.02-1.10)‡
Methotrexate (OAT3)‡	1.11 (1.04-1.23)‡	1.01 (1.00-1.03)‡
Ciprofloxacin (OAT3)‡	1.11 (1.06-1.17)‡	1.04 (1.02-1.05)‡
Tenofovir (OAT1)‡	1.04 (1.01-1.07)‡	1.01 (1.00-1.02)‡
Baricitinib (OAT1)‡	1.03 (1.04-1.16)‡	1.02 (1.00-1.04)‡
Oseltamivir carboxylate (OAT3)‡	† 1.14 (1.07-1.23)‡	† 1.12 (1.07-1.20)‡
Cidofovir (OAT3)‡	1.05 (1.02-1.10)‡	1.01 (1.00-1.03)‡
Cefuroxime (OAT1)‡	.....1.09 (1.04, 1.17)‡	1.02 (1.01, 1.04)‡
Adefovir (OAT1)‡	.....1.07 (1.03-1.14)‡	1.05 (1.03-1.10)‡

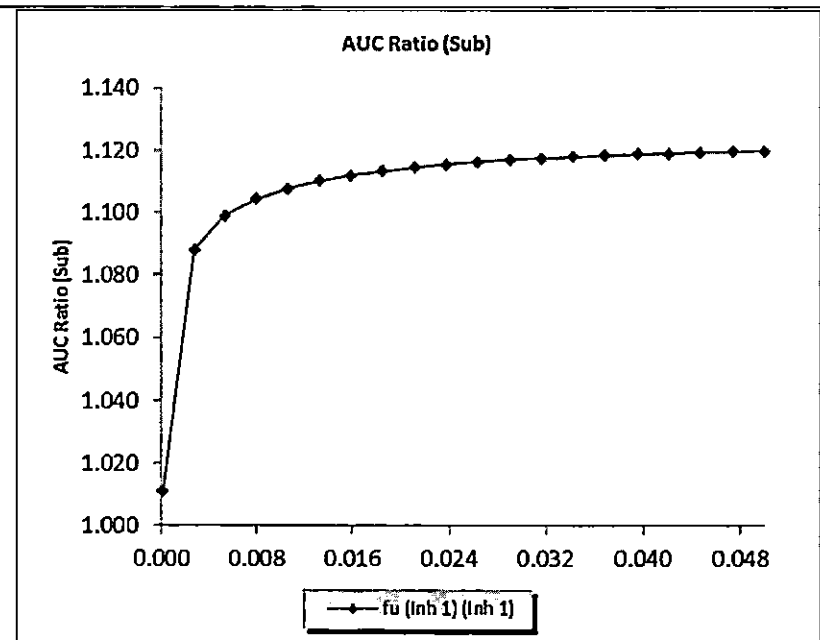
Figure 2 Sensitivity Analysis for DDI Prediction for Methotrexate AUCR and CAB OAT3 Ki



**Figure 3**      **Sensitivity Analysis for DDI Prediction for Methotrexate AUCR and CAB Dose**



**Figure 4** Sensitivity Analysis for DDI Prediction for Methotrexate AUCR and CAB Plasma Fu

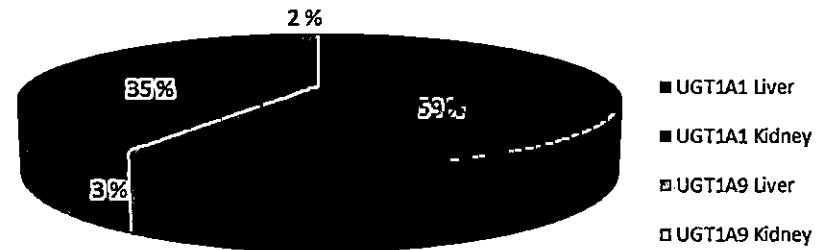


Mechanistic clearance mechanism of CAB via UGT1A1 and UGT1A9 metabolism was incorporated in the CAB PBPK model. The  $f_m$  for hepatic UGT1A1 and UGT1A9 were predicted to be 59% and 35%, respectively, which aligned with the in vitro extrapolations (Figure 5).

Figure 5 CAB  $f_m$  Simulations for UGT1A1 and UGT1A9



Median % fm and fe in relation to systemic clearance after 30 mg Oral CAB dose in healthy adults

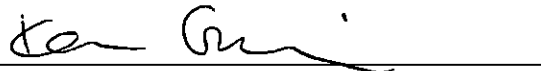


The CAB PBPK model was further used to predict the DDI between UGT1A1 and UGT1A9 inhibitors such as Atazanavir and Mefenamic acid. Simulated AUC and C<sub>max</sub> ratio in DDI studies between UGT1A1 substrate Raltegravir and UGT1A1 inhibitor Atazanavir; UGT1A1 substrate Raltegravir and UGT1A1 inducer Rifampin; and UGT1A9 substrate Dapagliflozin and UGT1A9 inhibitor Mefenamic acid were within 30% of the observed clinical data. The verified CAB PBPK model was applied to predict the extent of DDI with UGT1A1 or UGT1A9 inhibitors. The predicted mean systemic increase in CAB exposure was up to 11% when co-administered with UGT1A1 or UGT1A9 inhibitors such as Atazanavir or Mefenamic acid respectively. The NOAEL exposure in the 39-week monkey toxicity study for AUC<sub>0-24</sub> and C<sub>max</sub> was

reported to be a mean value of 547  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  and 34.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively. Based on a representative AUC value of 140  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  and a  $C_{\text{max}}$  value of 7.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  from the clinic following a 30 mg oral dose for CAB, there is a margin of 3.9-fold and 4.4-fold for the AUC and  $C_{\text{max}}$ , respectively, compared to the NOAEL exposure. An increase of 2% - 41% in the AUC or  $C_{\text{max}}$  (Table 5, Table 7) in the UGT1A1 poor metabolizer population or DDI simulations is therefore considered well within the safe exposure range based on the reported safety margins for CAB. Simulations with Phenobarbital suggests that any decrease in CAB exposure will be less than 30% (Table 7). Clinical DDI study data with UGT1A1 weak inducer Rifabutin has shown an average ~21% reduction in CAB exposure.

**Table 7** Simulated DDI following Co-administration of Single dose Oral 30 mg CAB with Atazanavir (UGT1A1 Inhibitor) or Mefenamic Acid (UGT1A9 Inhibitor)

	Substrate – Inhibitor	CAB AUC Ratio	CAB Cmax Ratio
	DDI Enzyme	Geometric Mean (5th-95 <sup>th</sup> percentile)	Geometric Mean (5th-95 <sup>th</sup> percentile)
		Predicted	Predicted
	Cabotegravir – Atazanavir UGT1A1 Inhibition	1.11 (1.04, 1.20)	1.02 (1.01, 1.04)
	Cabotegravir – Mefenamic Acid UGT1A9 Inhibition	1.10 (1.04, 1.18)	1.02 (1.01, 1.03)
	Cabotegravir – Phenobarbital UGT1A1 Induction	0.71 (0.46, 0.93)	0.97 (0.92, 0.99)
21. Safety Results	Safety not evaluated in this study		
22. Conclusion (summary)	<p>A CAB PBPK model for predicting the clinical exposure as well as either victim or perpetrator DDIs for CAB was successfully developed using the Simcyp platform. The predicted lack of interactions by verified CAB PBPK model simulations supports co-administration with OAT1/OAT3 substrates without dose adjustments. Similarly, predicted lack of interactions between CAB and UGT1A1 or UGT1A9 inhibitors supports co-administration with UGT1A1 or UGT1A9 inhibitors such as Atazanavir or Mefenamic acid without any dose adjustments. Clinical DDI data (rifampin, rifabutin) and PBPK simulations (phenobarbital) indicated that the impact of UGT inducers on CAB exposure was proportional to their</p>		

	in vitro induction potency. These data suggested that co-medication exclusions may not be required for weak and moderate inducers.
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 22**  
**ID дослідження- ADME / ID документа: 2018N389974 01**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Беа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка взаємодії каботегравіру (GSK1265744) з лікарськими засобами за допомогою фізіологічного фармакокінетичного моделювання.  Дослідження: ADME / ідентифікатор документа: 2018N389974_01
6. Фаза клінічного випробування	Н/Д
7. Період клінічного випробування	Н/Д
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Дані з численних досліджень, включені в модель

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити потенціал лікарської взаємодії САВ за допомогою програмного забезпечення Simcyp v17.1 PBPK. Модель PBPK була використана для оцінки клінічної значущості потенціалу інгібування OAT1 та/або OAT3 КАБ для прогнозування будь-яких змін в експозиції субстратів OAT1/3. Модель PBPK була додатково оцінена для оцінки потенціалу DDI САВ як препарату-жертви при дозуванні з інгібіторами або індукторами UGT1A1/UGT1A9.
11. Дизайн клінічного випробування	Розроблена модель для САВ була перевірена шляхом порівняння змодельованих профілів РК моделі PBPK з клінічними дослідженнями РК при одноразовому та багаторазовому пероральному прийомі у здорових добровольців, здорових дорослих з фенотипом поганого метаболізатора UGT1A1 та у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.
12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Перорально САВ 30 мг разова доза або повторна доза один раз на добу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Н/Д
17. Критерії оцінки безпеки	Н/Д
18. Статистичні методи	Н/Д
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Н/Д
20. Результати ефективності	У цьому дослідженні ефективність не оцінювалася.  Дослідження in vitro показали, що каботегравір інгібує ниркові транспортери органічних аніонів (OAT)1 та OAT3 зі значеннями IC50 0,81 мкМ та 0,41 мкМ відповідно. Аналіз на основі моделі PBPK для подальшої оцінки клінічного ризику інгібування OAT1 та/або OAT3, опосередкованого каботегравіром, був проведений за допомогою програмного забезпечення Simcyp v17.1. САВ в основному

метаболізується UGT1A1 і меншою мірою UGT1A9. Таким чином, модель PBPK також була використана для подальшої оцінки DDI з відповідними клінічними інгібіторами UGT1A1 та UGT1A9. Модель PBPK каботегравіру була розроблена на основі його фізико-хімічних властивостей, вимірювань *in vitro* кліренсу ферментів (UGT1A1 та UGT1A9) та вимірюваних *in vitro* значень інгібування OAT1/OAT3, а також клінічних спостережень за перебігом PK.

Моделі PBPK декількох субстратів та інгібіторів OAT1/OAT3 були перевірені на симуляторі Simcур шляхом порівняння з реальними клінічними DDI, опублікованими у звітах. Змодельовані DDI субстратів OAT1/OAT3 (метотрексат, тенофовір, ципрофлоксацин, цидофовір, цефуроксим, озельтамівір карбоксилат, барицитиніб та S44121) та інгібіторів (пробенецид, диклофенак) передбачали співвідношення AUC з точністю до 5%-30% від спостережуваних середніх клінічних DDI (Таблиця 1). Детальний статистичний аналіз представлений у звіті StatTrack\_10549 V1, який надає більш детальну оцінку порівнянню результатів моделювання зі спостережуваними значеннями, про які повідомляється у звіті. На цій основі симулятор Simcур та пов'язані з ним файли були кваліфіковані як належним чином чутливі для прогнозування клінічних DDI, опосередкованих інгібуванням OAT1/OAT3.

**Таблиця 1** Змодельовані та спостережувані фармакокінетичні параметри для субстратів OAT1/OAT3 після сумісного застосування з інгібіторами OAT1/OAT3 для кваліфікації програмного забезпечення Simcур

Наркотики DDI (субстрат - порушник)	Коефіцієнт AUC		Коефіцієнт Cmax	
	Спостеріга-ється	Змодельо-ваний	Спостері-гається	Змоде-льований
S44121 - Пробенецид1	2,2 (1,9-2,7)	2,1 (1,2 -4,8)	NR	1,2 (1,1-13)
Ципрофлоксацин - Пробенецид1	1,7	1,6 (1,2-23)	1,2	1,2 (1,1 -13)
Тенофовір - S441211	0,89 (0,56-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	NR	1,0 (1,0-1,1)
Барicitиніб - Пробенецид2	2.0 (1.9, 2.2) <sup>4</sup>	1.8 (1.3, 2.8) <sup>2</sup>	1.0 (0.94, 1.1) <sup>4</sup>	1.1 (1.0, 1.2) <sup>2</sup>
Озельтамівір карбоклат - Пробенецид2	2.5 (2.3, 2.8) <sup>4</sup>	2.2 (1.5, 3.0) <sup>2</sup>	1.9 (1.7, 2.0) <sup>4</sup>	1.8 (1.4, 2.3) <sup>2</sup>
Цидофовір - Пробенецид2	1,0	13 (1,1, 1,7)	1,1	1,1 (1,0, 1,1)



Наркотики DDI (субстрат - порушник)	Коефіцієнт AUC		Коефіцієнт C <sub>max</sub>			
	Спостерігається	Змодельований	Спостерігається	Змодельований		
Метотрексат - ДиклофенакЗ	1,3	1,0 (1,0-1,0)	1,0	1,0 (1,0-1,0)		
Цефуроксим - ПробенецидЗ	1,4	1,8 (1,3-2,4)	1,1	1,1 (1,0 - 1,2)		
Адефовір - ПробенецидЗ	1,8	1,7 (1,3-2,0)	NR	1,5 (1,2-1,7)		
	Період напіврозпаду Середнє співвідношення		Плазмовий кліренс Середнє співвідношення		C <sub>24</sub> Середній коефіцієнт	
	Спостерігається	Прогнозується	Спостерігається	Прогнозується	Спостерігається	Прогнозується
Метотрексат - Пробенецид	1,5	1,3	0,64	0,64	4,4	3,8

1. Середнє значення (мін-макс); 2. Середнє географічне значення (5-й-95-й перцентиль); 3. Середнє значення (5-95-й перцентиль); 4. Середнє геометричне значення (90% CI); 5. Відношення концентрації в сироватці крові для спостережуваного та відношення концентрації в плазмі для прогнозованого; NR не повідомляється

Модель САВ РВРК була перевірена шляхом порівняння з наявними клінічними дослідженнями після одноразового та багаторазового введення 30 мг каботегравіру здоровим добровольцям. Модель РВРК каботегравіру точно передбачила параметри РК каботегравіру (в межах прийнятних критеріїв біоеквівалентності (0,80-1,25) як для досліджень одноразових, так і багаторазових доз) (Таблиця 2 і Таблиця 3). Параметри САВ РК у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (вбудовані в Simcyp) також були змодельовані і порівняні зі спостережуваними клінічними даними (таблиця 2, дослідження 201480). Також було змодельовано ступінь взаємодії

препарату з індуктором UGT1A1 рифампіном (табл. 4). Модель PBPK була додатково перевірена шляхом моделювання параметрів САВ РК у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та недостатнім метаболізмом UGT1A1 (табл. 5). Всі змодельовані значення були в межах критеріїв прийнятності 80%-125%. Більш детальна оцінка представлена у звіті StatTrack\_10549 V1.

**Таблиця 2 Змодельовані та спостережувані фармакокінетичні параметри перорального каботегравіру після прийому одноразової дози**

Посилання на дослідження	AUC (0-інф) ч. мкг/мл Геометричне середнє (5-95-й перцентиль)		Сmax (мкг/мл) Середнє геометричне значення(5-95-й перцентиль)		CL (л/год) Середнє геометричне значення (5-95-й перцентиль)		Т-половина(h) Геометричне середнє значення(5-95-й перцентиль)		Vd/F(л/кг) Середнє геометричне значення (5-95-й перцентиль)	
	Спостерегається	Змодельованій	Спостерегається	Змодельованій	Спостерегається	Змодельованій	Спостерегається	Змодельованій	Спостерегається	Прогнозується
LAI17010 30 мг PO SD Здорові добровольці	146 (128; 167)	114 (56238)	3,6 (3,3; 4,0)	3,2 (2,5; 4,3)	0,21 (0,18; 0,23)	0,28 (0,15; 0,54)	39 (36,42)	34 (20,66)	NR	0,12 (0,11; 0,13)
201479 30 мг PO SD Здорові добровольці	127 (95170)	132 (68; 276)	3,6 (2,9; 4,3)	3,2 (2,4; 4,2)	0,24 (0,18; 0,32)	0,24 (0,13; 0,45)	37 (33,42)	39 (24; 72)	0,15	0,12 (0,11; 0,14)
201480 30 я PO SD Здорові добровольці	140 (116; 170)	122 (60; 247)	3,4 (3,0; 3,8)	3,2 (2,4; 4,3)	0,21 (0,18; 0,26)	0,26 (0,14; 0,50)	41 (37,45)	36 (21,70)	0,15	0,12 (0,11; 0,14)
201480 30 мг PO SD Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю	143 (115; 177)	115 (55; 255)	3,3 (2,7; 4,2)	3,0 (2,2; 4,0)	0,21 (0,17; 0,26)	0,28 (0,14; 0,55)	39 (34; 45)	36 (20; 71)	0,14 (0,12; 0,16)	0,13 (0,12; 0,14)

**Таблиця 3** Змодельовані та спостережувані фармакокінетичні параметри перорального застосування каботегравіру після багаторазових доз

Дослідження	AUC(0- T) (год*мкг/мл)		C <sub>max</sub> (мкг/мл)		CL (л/год)	
	Спостерігається	Змодельований	Спостерігається	Змодельований	Спостерігається	Змодельований
205712 Каб 30 мг QD Повторні дози РК з 14-го дня у здорових дорослих	104 (87, 124)	109 (54, 230)	6,4 (5,5, 7,4)	6,2 (3,7, 11,0)	0,29 (0,24; 0,34)	0,28 (0,13, 0,55)
LA117011 Каб 30 мг QD Повторна доза ПК з 11-го дня у здорових жінок	133 (121; 148)	120 (59, 261)	7,8 (7,1, 8,6)	7,0 (4,2, 12,8)	NR	0,25 (0,11; 0,50)

NR— не повідомлялось.

1. середнє геометричне значення(95%CI)

**Таблиця 4** Змодельований та спостережуваний DDI після сумісного застосування перорального КАБ з рифампіном

Фермент DDI (субстрат - винуватець)	Коефіцієнт AUC <sub>0- inf</sub>		Коефіцієнт C <sub>max</sub>		Коефіцієнт CL	
	Спосте- рігаєть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний	Спостере- гається <sup>1</sup>	Змодельо- ваний	Спосте- рігаєть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний
Лікування Порівняння: CAB + викликано UGT проти CAB						
Індукційний каботегравір UGT1A1 - Рифампін	0,41	0.52 (0.21 - 0.66) <sup>2</sup>	0,94	0.93 (0.83 - 0.97)	2,4	2.3 (1.5 - 4.6) <sup>2</sup>

1 Середнє геометричне відношення для спостережуваних

2 Середнє геометричне співвідношення (мінімальне та максимальне прогнозоване співвідношення) після включення 4 різних значень індукції UGT1A1 in vitro для рифампіну з 2 літературних досліджень

Таблиця 5 Змодельований та спостережуваний вплив активності UGT 1A1 на базові параметри PK CAB

Дослідження	Середнє значення AUC		Середнє співвідношення C <sub>max</sub>	
	Спосте- рігаєть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний <sup>2</sup>	Спосте- рігаєть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний <sup>2</sup>
30 мг PO SD				
Звіт GSK 2016N297524_00 для спостережуваних даних у поліморфній популяції UGT1A1, а також прогнози з використанням Simcyp® у поганих або нормальних метаболізаторів UGT1A1 для змодельованих даних.	1,41	1,41	1,27	1,03

1. Відношення AUC або C<sub>max</sub> у популяціях з генотипом низької активності UGT1A1 до генотипу нормальної активності UGT1A1

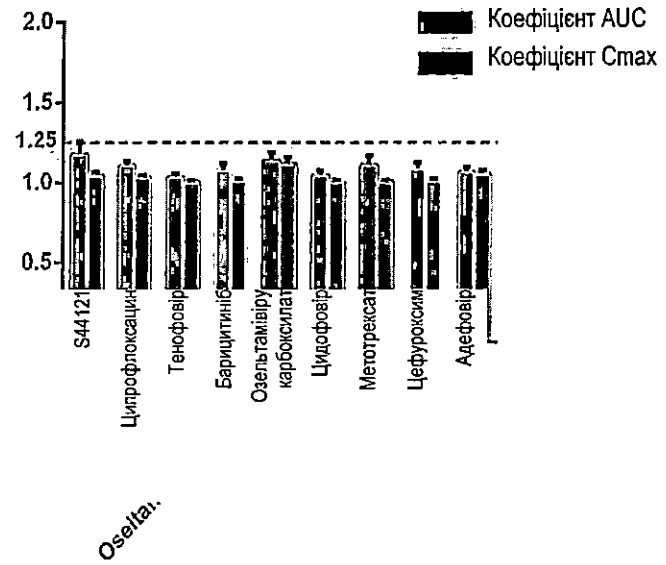
2. Співвідношення AUC або C<sub>max</sub> у популяції здорових добровольців Simcyp, модифікованих тільки до недостатнього метаболізму UGT1A1, до популяції Simcyp без недостатнього метаболізму UGT1A1.

Опосередковані інгібуванням OAT1/OAT3 ефекти КАБ на вплив сумісних субстратів (метотрексат, тенофовір, ципрофлоксацин, цидофовір, цефуроксим, озельтамівір карбоксилат, барицитиніб та S44121) моделювали при максимальних плазмових концентраціях каботегравіру після багаторазових пероральних доз 30 мг QD. Це дозволило оцінити потенціал інгібування OAT1/OAT3 каботегравіром при максимальній клінічній експозиції. Моделювання PBRK DDI передбачило середнє збільшення системної експозиції (AUC та C<sub>max</sub>) для досліджуваних субстратів OAT1/OAT3 менше ніж на 25% (середній діапазон від 1,04 до 1,18 для AUC та середній діапазон від 1,01 до 1,05 для C<sub>max</sub>) після сумісного застосування з пероральним каботегравіром (Рисунок 1, Таблиця 6). Подібні концентрації каботегравіру після перорального застосування та застосування LA припускають, що ці результати також стосуються каботегравіру LA (LA1116482). Таким чином, стаціонарні концентрації повторних пероральних доз каботегравіру вважалися клінічно значущими для оцінки DDI при очікуваних системних концентраціях САВ під час прийому LA, а також під час «хвоста» PK після відміни LA. Відповідний аналіз чутливості також був проведений з субстратом вузького терапевтичного індексу (OAT3) метотрексатом. Прогнозується середнє збільшення експозиції метотрексату на <25% до 4-кратного збільшення значення САВ OAT3 K<sub>i</sub> порівняно з фактично виміряними значеннями (рис. 2). Аналогічно, прогнозується середнє збільшення експозиції метотрексату на <25% до 3-кратного збільшення дози/експозиції САВ порівняно з поточною цільовою клінічною дозою/експозицією (рис. 3). Як показано в експериментальному визначенні, САВ має дуже високе зв'язування з білками плазми, а f<sub>u</sub> становить ~0,006 або менше. Подальший аналіз чутливості передбачив <15% збільшення експозиції метотрексату з 10-кратним збільшенням значень f<sub>u</sub> в симуляції (Рис. 4).

Рисунок 1 Прогнози для співвідношення AUC та C<sub>max</sub> субстратів OAT1/OAT3 при одночасному застосуванні з

пероральною повторною дозою САВ 30 мг

Збільшення субстрату OAT1/OAT3  
Співвідношення AUC або C<sub>max</sub> при одночасному  
застосуванні з САВ



Таблиця 6

Прогнози Simсур - прогнози пригнічення OAT1 та/або OAT3 у стабільному стані після повторного прийому 30 мг перорально один раз на добу протягом 14 днів та сумісного прийому з разовими дозами специфічних субстратів OAT1/OAT3 на 10-й день

Субстратний препарат (транспортер)	Середнє геометричне відношення AUC (95-й перцентиль)	Середнє геометричне відношення C <sub>max</sub> (95-й перцентиль)
	Прогнозується	Прогнозується
S44121 (OAT1 та OAT3)	1,18(1,07-1,34)	1,05 (1,02-1,10)
Метотрексат (OAT3)	1,11 (1,04-1,23)	1,01 (1,00-1,03)
Ципрофлоксацин (OAT3)	1,11 (1,06-1,17)	1,04 (1,02-1,05)
Тенофовір (OAT1)	1,04 (1,01-1,07)	1,01 (1,00-1,02)
Барицитиніб (OAT1)	1,08(1,04-1,16)	1,02 (1,00-1,04)
Озельтамівір карбоксилат (OAT3)	1,14 (1,07-1,23)	1,12 (1,07-1,20)
Цидофовір (OAT3)	1,05 (1,02-1,10)	1,01 (1,00-1,03)
Цефуроксим (OAT1)	1,09 (1,04; 1,17)	1,02 (1,01, 1,04)
Адефовір (OAT1)	1,07 (1,03-1,14)	1,05 (1,03-1,10)

Рисунок 2 Аналіз чутливості для прогнозування DDІ для метотрексату AUCR та C<sub>max</sub> OAT3 Ki

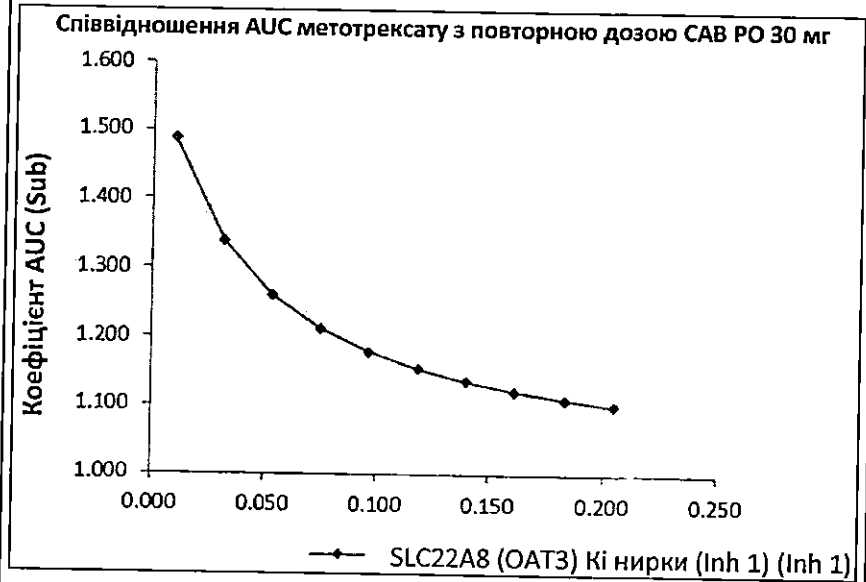


Рисунок 3 Аналіз чутливості для прогнозування DDI для AUCR метотрексату та дози САВ



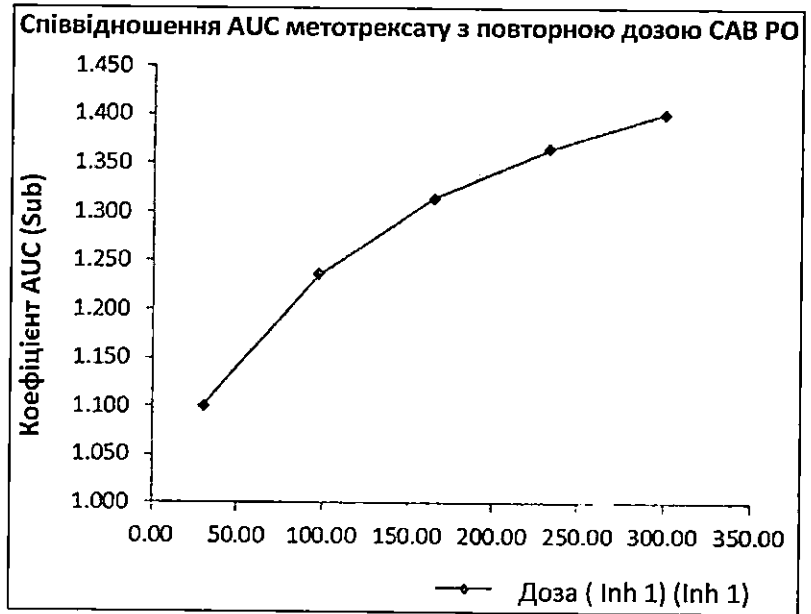
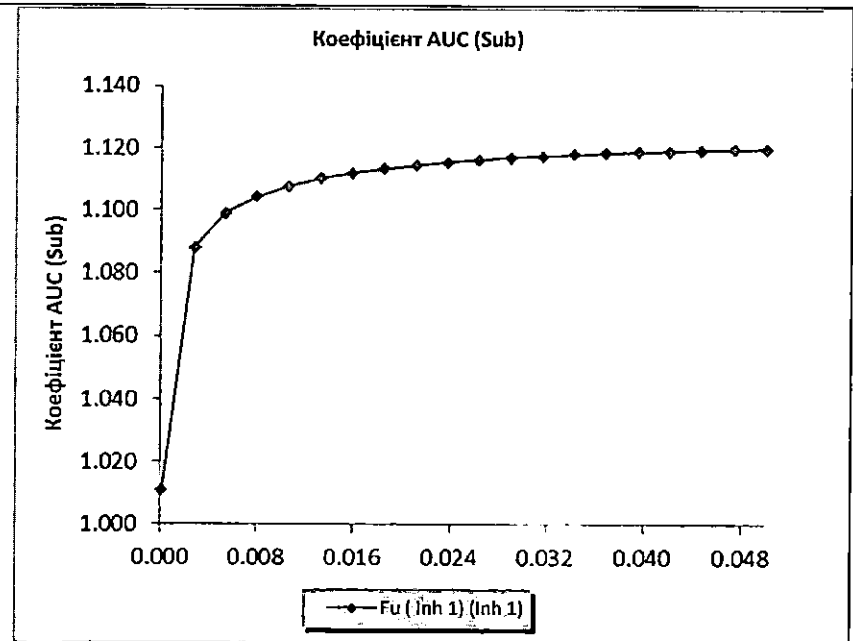


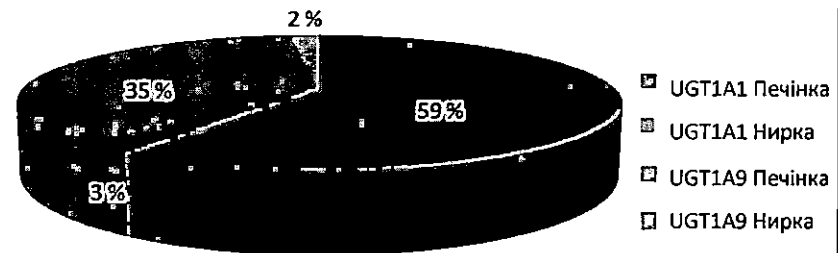
Рисунок 4 Аналіз чутливості для прогнозування DDI для AUCR метотрексату та САВ плазми крові



Механізм кліренсу САВ через метаболізм UGT1A1 та UGT1A9 був включений в модель САВ РВРК.  $F_m$  для печінкових UGT1A1 та UGT1A9 становила 59% та 35% відповідно, що узгоджувалося з екстраполяцією *in vitro* (Рис. 5).

Рисунок 5 Моделювання САВ  $f_m$  для UGT1A1 та UGT1A9

Медіана % f<sub>m</sub> і f<sub>e</sub> по відношенню до системного кліренсу після 30 мг  
Пероральна доза CAB у здорових дорослих



Модель CAB PBPK також була використана для прогнозування DDI між інгібіторами UGT1A1 та UGT1A9, такими як атазанавір та мефенамінова кислота. Модельовані співвідношення AUC та C<sub>max</sub> у дослідженнях DDI між субстратом UGT1A1 ралтегравіром та інгібітором UGT1A1 атазанавіром; субстратом UGT1A1 ралтегравіром та індуктором UGT1A1 рифампіном; субстратом UGT1A9 дапагліфлозином та інгібітором UGT1A9 мефенаміновою кислотою були в межах 30 % від спостережуваних клінічних даних. Верифікована модель CAB PBPK була застосована для прогнозування ступеня DDI при застосуванні інгібіторів UGT1A1 або UGT1A9. Прогнозоване середнє системне збільшення експозиції CAB становило до 11% при одночасному застосуванні з інгібіторами UGT1A1 або UGT1A9, такими як атазанавір або мефенамінова кислота відповідно. Експозиція NOAEL у 39-тижневому дослідженні

токсичності на мавпах для AUC<sub>0-24</sub> та C<sub>max</sub> становила середнє значення 547 мкг/год/мл та 34,6 мкг/мл відповідно. На основі репрезентативного значення AUC 140 мкг. год/мл та значення C<sub>max</sub> 7,8 мкг/мл, отриманого в клініці після перорального прийому 30 мг САВ, спостерігається перевищення у 3,9 раза та 4,4 раза для AUC та C<sub>max</sub> відповідно порівняно з експозицією NOAEL. Таким чином, збільшення на 2% - 41% AUC або C<sub>max</sub> (таблиця 5, таблиця 7) у популяції UGT1A1 з поганим метаболізмом або при моделюванні DDI вважається таким, що знаходиться в межах безпечного діапазону експозиції, виходячи з повідомлених меж безпечності для САВ. Моделювання з фенобарбіталом свідчить про те, що будь-яке зниження експозиції до САВ буде меншим за 30% (Таблиця 7). Дані клінічного дослідження DDI зі слабким індуктором UGT1A1 рифабутином показали середнє зниження експозиції САВ на ~21%.

**Таблиця 7**      **Моделювання DDI після одночасного застосування одноразової дози перорального 30 мг САВ з атазанавіром (інгібітором UGT1A1) або мефенаміновою кислотою (інгібітором UGT1A9)**

	Субстрат-інгібітор Фермент DDI	Співвідношення САВ АUC Середнє геометричне значення (5-й - 95-й процентиль) Прогнозується	Співвідношення САВ Стах Середнє геометричне значення (5-й - 95-й процентиль) Прогнозується
		Каботегравір - Атазанавір Інгібування UGT1A1	1,11 (1,04; 1,20)
	Каботегравір - мефенаміл кислота Інгібування UGT1A9	1,10(1,04, 1,18)	1,02 (1,01; 1,03)
	Каботегравір - фенобарбітал Індукція UGT1A1	0,71 (0,46,0, 93)	0,97 (0,92; 0,99)
21. Результати безпеки	Безпека не оцінювалася в цьому дослідженні		
22. Висновок (заклучення)	<p>За допомогою платформи Simсур було успішно розроблено модель РВРК для прогнозування клінічної експозиції, а також DDI жертви або винуватця для САВ. Прогнозована відсутність взаємодії за допомогою перевірених симуляцій моделі САВ РВРК підтримує сумісне застосування з субстратами ОАТ1/ОАТ3 без коригування дози. Аналогічно, прогнозована відсутність взаємодії між САВ та інгібіторами UGT1A1 або UGT1A9 підтримує сумісне застосування з інгібіторами UGT1A1 або UGT1A9, такими як атазанавір або мефенамінова кислота, без жодних коригувань дози. Дані клінічних досліджень DDI (рифампін, рифабутин) та моделювання РВРК (фенобарбітал) показали, що вплив індукторів UGT на експозицію до САВ був пропорційним до їхньої індукційної сили in vitro. Ці дані свідчать про те, що для слабких та помірних індукторів виключення сумісного лікування може не знадобитися.</p>		

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис) Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)

*{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }*

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 23**

**Study ID-LAI117009**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Tablet, quality control</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom  <b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b> Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Study to Evaluate the Effect of GSK1265744 150mg Administered Orally Every 12h x 3 Doses on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram Compared to Placebo and a Single Oral Dose of Moxifloxacin  Study LAI117009
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [21January2014] - [10June2014]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 42 actual: 36
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<b>Primary</b> <ul style="list-style-type: none"><li>To demonstrate a lack of effect of repeat oral doses of GSK1265744 (150 mg) (supratherapeutic dose) as determined by the baseline-adjusted, maximum</li></ul>

time-matched QTcF effect as compared to placebo

**Secondary**

- To estimate the effect of repeat doses GSK1265744 (150 mg) on QTcB, QTcI, QT interval and heart rate (HR) as compared to placebo.
- To estimate the effect of single dose moxifloxacin (400 mg) on QTcF, QTcB, QTcI, QT interval, and heart rate (HR) compared to placebo.
- To describe the pharmacokinetics of GSK1265744.
- To describe the single dose pharmacokinetics of moxifloxacin (if needed).
- To evaluate the safety and tolerability of GSK1265744 following repeat 150 mg doses.
- To characterize any PK/PD relationship between exposure of GSK1265744 and changes in QTcF, QTcB and QTcI.

11. Clinical trial design

This was a randomized partial-blind, repeat dose, three-period, balanced crossover study to assess the cardiac conduction effect of a suprathreshold dose of GSK1265744 compared to placebo in eligible healthy male and female subjects. Moxifloxacin served as a positive control.

Screening	N	Periods 1 – 3					Follow-up
At least 30 Days	42	Period 1	Wash-out At least 21 days	Period 2	Wash-out At least 21 days	Period 3	10 – 14 days post final dose

Subjects underwent a screening visit within 30 days of the first dose of study drug, three treatment periods, and a follow-up period. Subjects were admitted to the clinical unit on Day -2 of each dosing period and remained in the unit until the completion of the 24-hour assessments on Day 3. On Day -1, subjects underwent continuous Holter monitoring for approximately 24 hours. On the morning of Day 1, subjects randomized to either GSK1265744 or GSK1265744 placebo began the first of 3 doses of 150 mg



	<p>GSK1265744 or placebo every (q) 12 hours. On Day 2, all subjects began continuous holter monitoring approximately 2 hours prior to the 3<sup>rd</sup> dose of GSK1265744, GSK1265744 placebo or the 400 mg dose of Moxifloxacin. Twelve-lead electrocardiograms (ECGs), continuous Holter monitoring, clinical laboratory safety tests, vital sign measurements, physical examinations, adverse event reports, and pharmacokinetic samples were collected throughout the study.</p> <p>Subjects received each of the 3 treatments in a randomized fashion, with a washout period of at least 21 days between doses. Subjects and the investigator were blinded to the GSK1265744/placebo treatments. Moxifloxacin was administered open label.</p> <p>Cardiac conduction was measured for all subjects using a 24-hour continuous 12-lead Mortara H12 plus, 1000 Hz Holter monitor on Day -1 and again beginning 2 hours prior to dosing on the morning of Day 2 until 30 minutes after the last collection time point on the morning of Day 3 of each dosing period.</p> <p>A follow-up visit was conducted 10-14 days after administration of the last dose of study medication in treatment period 3.</p>
12. Main inclusion criteria	Healthy males and females of nonchildbearing potential aged between 18 to 55 years with body weight $\geq 50$ kg for men and $\geq 45$ kg for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m <sup>2</sup> (inclusive) were included.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p><b>GSK1265744B Tablet:</b></p> <p>Tablet strength: 30 mg / 5 tablets for 150 mg dose; administered orally GSK1265744 150 mg q12 h for 3 doses, batch no. 122369164/132378694</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p><b>GSK1265744 Placebo:</b></p> <p>Tablet strength: NA; administered orally placebo to match GSK1265744 q 12 h for 3 doses; batch no. 122367171/132378695</p> <p><b>Moxifloxacin:</b></p> <p>Tablet strength 400 mg 1 tablet for a 400 mg dose; administered orally as a single dose on Day 2; Lot Number AH0029V</p>

15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of $\leq 2$ grams/day was permitted. Other concomitant medications were considered on a case by case basis by the (investigator in consultation with the) GSK Medical Monitor (if required).
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline in QTcF for GSK1265744.</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline in QTcB, QTci, QT, QRS, PR, and HR for GSK1265744.</li> <li>• Change from baseline in QTcF, QTcB, QTci, QT, QRS, PR, and HR for placebo.</li> <li>• Change from baseline in QTcF, QTcB, QTci, QT, QRS, PR, and HR for moxifloxacin</li> <li>• AUC(0-t), AUC(0-<math>\infty</math>), Cmax, tmax, CL/F, Vdz/F, and t1/2 from plasma concentrations of GSK1265744 and moxifloxacin (if needed).</li> <li>• Change from baseline in QTcF, QTcB, and QTci for GSK1265744, difference between GSK1265744 and placebo in QTcF, QTcB, and QTci change from baseline. AUC(0-24), AUC(0-t), AUC(0-<math>\infty</math>), and Cmax, from plasma concentrations of GSK1265744.</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability of GSK1265744 as assessed by 12-lead ECGs, vital signs, adverse events, and clinical laboratory tests.
18. Statistical methods	<p>All the statistical analyses were done as per protocol and reporting and analysis plan.</p> <p>The primary statistical framework was to demonstrate a lack of effect of GSK1265744 administration on the QTc interval as compared to placebo.</p>

Final analyses performed were as following:

Pharmacokinetic Analyses: Plasma GSK1265744 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 5.2 or higher. From the plasma concentration-time data, the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to 24 hours post dose (AUC[0-24]) after Dose 3, AUC(12-36h), maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), time of occurrence of C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), apparent clearance following oral dosing (CL/F), and apparent volume of distribution at steady state after oral administration (V<sub>d</sub>/F).

Pharmacodynamic Analyses: The primary endpoint, change from baseline in QTcF was analyzed for the comparisons between placebo and GSK1265744 by a repeated measures analysis of covariance (ANCOVA) model, fitting subject as a random effect, and period, time, treatment, and time-by-treatment interaction as fixed effect terms.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses: To explore the concentration/QTc relationship, individual QTcF, individual QTcF change from baseline ( $\Delta$ QTcF), and individual time-matched GSK1265744 treatment groups -placebo QTcF in change from baseline difference ( $\Delta\Delta$ QTcF) were plotted against concentration at each time point. Linear correlations of plasma GSK126744 concentration and the QTcF variables were plotted with a fitted regression line superimposed.

The relationship between QTc interval and plasma GSK1265744 concentration were investigated using a linear mixed-effects modeling approach.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demography	GSK1265744 <sup>a</sup> 150mg N=40	GSK1265744 <sup>b</sup> Placebo N=39	Moxifloxacin <sup>c</sup> 400mg N=36	Overall N=42
Age in Years [Mean (SD)]	34.6 (11.23)	33.6 (11.53)	34.0 (11.37)	33.9 (11.37)
Sex [n (%)]				
Female	9 (23)	8 (21)	8 (22)	9 (21)
Male	31 (78)	31 (79)	28 (78)	33 (79)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [Mean (SD)]	26.58 (3.237)	26.40 (3.181)	26.50 (3.272)	26.54 (3.177)
Height (cm) [Mean (SD)]	172.51 (7.938)	172.63 (7.839)	172.64 (8.154)	172.49 (7.754)
Weight (kg) [Mean (SD)]	79.10 (11.119)	78.69 (10.909)	79.00 (11.221)	78.96 (10.932)
Ethnicity [n (%)]				
Hispanic or Latino	3 (8)	3 (8)	3 (8)	3 (7)
Not Hispanic or Latino	37 (93)	36 (92)	33 (92)	39 (93)
Race [n (%)]				
Black/African Heritage	16 (40)	16 (41)	15 (42)	17 (40)
American Indian or Alaskan Native	2 (5)	2 (5)	2 (6)	2 (5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (3)	0	1 (2)
White	22 (55)	20 (51)	19 (53)	22 (52)

a. Three doses of GSK1265744 150mg (5X30mg tablets) q 12 hours;

b. Three Doses of GSK1265744 placebo (5 tablets) q 12 hours;

c. A single dose of moxifloxacin 400mg (one 400mg tablet)

20. PK/PD results

**Pharmacokinetics (PK):**

The results of plasma GSK1265744 PK parameters are presented in the table below

**Summary of Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters (PK Summary Population)<sup>a</sup>**

Treatment	Sex	n	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	AUC(0-12) <sup>a</sup> (µg.h/mL)	AUC(0-24) <sup>a</sup> (µg.h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)
GSK1265744 <sup>c</sup> 150 mg	F	9	25.1 (22) [21.2, 29.6]	234 (22) [198, 277]	409 (22) [345, 484]	2.0 (1.0 – 4.0)
	M	31	21.9 (19) [20.4, 23.4]	213 (15) [202, 225]	380 (15) [359, 402]	2.0 (1.0 – 4.0)
	Overall	40	22.5 (20) [21.1, 24.0]	217 (17) [206, 229]	386 (17) [366, 408]	2.0 (1.0 – 4.0)

a. geometric mean (CVb%) [90%CI]

b. median (range)

c. Three doses of GSK1265744 150 mg (5 x 30 mg tablets) q 12 hours

**Pharmacodynamic Results:**

The primary endpoint for the effect of GSK1265744 and moxifloxacin on cardiac repolarization was evaluated with the time-matched change from Baseline in QTcF compared to placebo ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ). The change from the  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  by time-point from Mixed Effect model and 90% Confidence Interval (CI) are summarized in table below

**Results of Repeated Measures Statistical Analysis of QTcF (msec)**

Time Point (hours)	GSK1265744 150 mg q12hr		Moxifloxacin 400 mg	
	Change from Baseline (GSK1265744 – Placebo) <sup>a, c</sup> Mean (SE)	90% CI	Change from Baseline (Moxifloxacin – Placebo) <sup>a, b</sup> Mean (SE)	90% CI
0.5	0.70 (1.999)	-2.62, 4.02	5.40 (2.051)	2.00, 8.81
1	-0.37 (1.742)	-3.26, 2.53	8.75 (1.787)	5.78, 11.71
2	0.44 (1.831)	-2.61, 3.48	11.67 (1.878)	8.55, 14.79
3	-0.62 (1.690)	-3.43, 2.19	10.49 (1.734)	7.60, 13.37
4	-0.37 (1.526)	-2.91, 2.17	11.81 (1.565)	9.20, 14.42
6.5	0.50 (1.633)	-2.21, 3.22	10.08 (1.675)	7.29, 12.86
8	2.62 (1.589)	-0.02, 5.26	13.03 (1.630)	10.32, 15.74
12	-0.34 (1.659)	-3.10, 2.42	7.79 (1.690)	4.98, 10.60
24	1.13 (2.047)	-2.27, 4.53	6.53 (2.100)	3.04, 10.02

Note: Lack of effect is demonstrated if the upper limit of 90% CI (95th percentile) for active (GSK1265744) - placebo at each time point is completely contained within 10 msec.

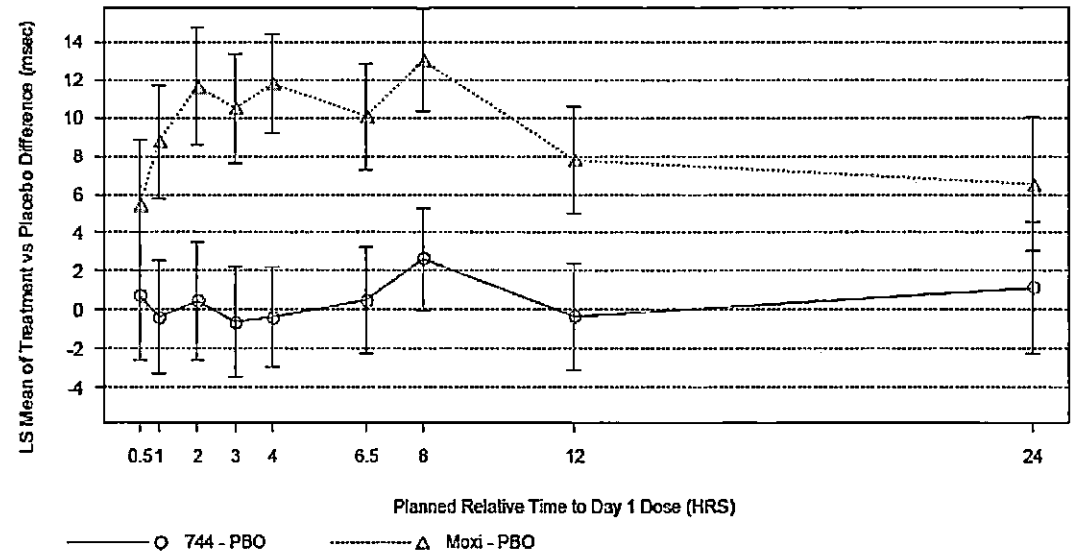
Note: 3 subjects are excluded from analysis due to missing baseline values.

Treatments:

- a. 744= Three doses of GSK1265744 150mg (5X30mg tablets) q 12 hours;
- b. PBO= Three Doses of GSK1265744 placebo (5 tablets) q 12 hours;
- c. Moxi= A single dose of moxifloxacin 400mg (one 400mg tablet)

The treatment difference from placebo for QTcF change from baseline is presented in figure below.

**Plot of Least Squares Mean of Treatment Difference from Placebo for QTcF Change from Baseline (90% CIs)**



Treatments

- a. 744= Three doses of GSK1265744 150 mg (5×30 mg tablets) q 12 hours;
- b. PBO= Three Doses of GSK1265744 placebo (5 tablets) q 12 hours;
- c. Moxi= A single dose of moxifloxacin 400 mg (one 400 mg tablet)

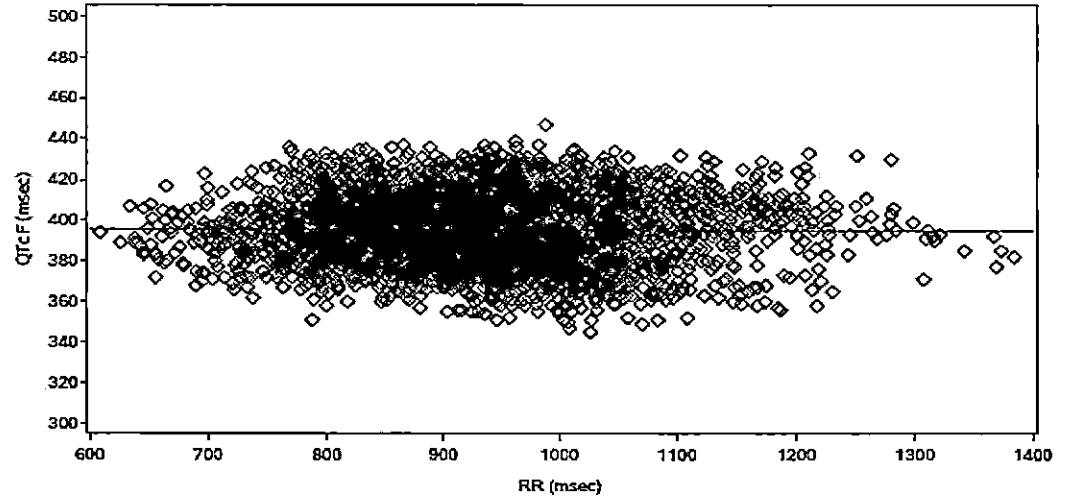
For the primary endpoint, QTcF, all time-matched values, and their corresponding upper bounds of the 90% CI were below 10 msec for GSK1265744. The maximum observed time-matched change from Baseline for GSK1265744 150 mg was at 8 h (2.62 msec, 90% CI: -0.02, 5.26 msec). The maximum observed time-matched change from Baseline for moxifloxacin was at 8 h (13.03 msec, 90% CI: 10.32, 15.74 msec). Since the study had adequate sensitivity to detect a positive QT effect with moxifloxacin, it is concluded that this study was valid. In contrast, there was no significant effect on cardiac repolarization for GSK1265744.

Mean values for the change from Baseline in QTcF values assessed as secondary endpoints were consistently highest in the moxifloxacin treatment group. Results for the secondary endpoints QTcB and QTc interval based on an individual correction (QTci) were consistent with the primary endpoint results for these secondary endpoints in that all time-matched values and their corresponding upper bounds of the 90% CI were below the upper bound of 10 msec. GSK1265744 and moxifloxacin had no effect

on heart rate.

QTcF was considered the valid primary endpoint as Fridericia's correction adequately accounted for the effect of RR.

**Plot of Individual Subject Predose QTcF vs. Predose RR**



**PK/PD**

**Parameter Estimates of the Relationship between Double-Delta QTcF and time-matched GSK1265744 Concentration Over 24 Hours**

Model	Parameter	Estimate (msec)	95% CI (msec)
ddQTcF=INT+Slope*CONC	Mean Intercept	1.3822	-3.328, 6.092
	Mean Slope	-0.00005	0.000, 0.000

As 95% CI of parameter estimates contain zero, it can be concluded from this study that there was no relationship between GSK1265744 plasma concentration and



$\Delta\Delta$ QTcF. As GSK1265744 did not have an effect on  $\Delta\Delta$ QTcF at exposures ~3 fold above that of the likely clinical dose, study results suggest that GSK1265744 will not have effect on  $\Delta\Delta$ QTcF at concentrations of 7.49 ug/mL, the expected Cmax in a clinical setting of GSK1264744 30 mg once daily.

21. Safety results

Summary of Frequent Adverse Events

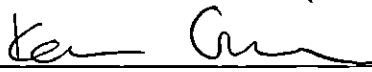
Most Frequent Adverse Events	GSK1265744 <sup>a</sup> 150mg N=40	GSK1265744 <sup>b</sup> Placebo N=39	Moxifloxacin <sup>c</sup> 400mg N=36
	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	13 (33)	16 (41)	12 (33)
Any AE related to investigational product	1 (3)	3 (8)	6 (17)
Most Common AEs: (≥ 5% in any treatment group):			
Dermatitis contact	6 (15)	9 (23)	2 (6)
Headache	1 (3)	2 (5)	2 (6)
Nausea	0	0	2 (6)

- a. Three doses of GSK1265744 150mg (5X30mg tablets) q 12 hours;
- b. Three Doses of GSK1265744 placebo (5 tablets) q 12 hours;
- c. A single dose of moxifloxacin 400mg (one 400mg tablet)

There were no deaths, no serious AEs, and no significant AEs during the study. All adverse events were mild except for two grade 2 events. One subject had a ruptured Achilles tendon and another subject had an elevation of creatine phosphokinase neither of which was considered to be related to study medication. No clinically significant trends in clinical laboratory values, vital signs, or Electrocardiogram (ECG)s were observed.

22. Conclusion (summary)

- GSK1265744 was generally well tolerated. No deaths or SAEs were reported and all AEs were mild or moderate in severity.
- GSK1265744 had no effect on cardiac repolarization at a supratherapeutic dose of 150 mg q 12 hours x 3 doses.
- The maximum concentration of GSK1265744 achieved in this study was approximately 3-fold higher than that of the standard clinical dose of 30 mg once daily at steady-state.

	<ul style="list-style-type: none"><li>The study was sensitive enough to detect the effect of moxifloxacin, the positive control, on QTcF confirming the validity of the results.</li></ul>
Applicant (registration certificate holder)	 (signature)  Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 23**  
**випробування ID-LA117009**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allenduedero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для оцінки впливу препарату GSK1265744 150 мг, що застосовується перорально кожні 12 годин по 3 дози, на серцеву провідність за даними 12-відведень електрокардіограми у порівнянні з плацебо та одноразовим пероральним прийомом моксифлоксацину  Дослідження LA117009
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [21 січня 2014] - [10 червня 2014]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 42 фактична кількість суб'єктів дослідження: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Продемонструвати відсутність ефекту повторних пероральних доз GSK1265744 (150 мг) (супратерапевтична доза), що визначається за скоригованим на базовий рівень, максимальним за часом ефектом QTcF, порівняно з плацебо</li> </ul>

- Вторинні**
- Оцінити вплив повторних доз GSK1265744 (150 мг) на QTcB, QTcI, інтервал QT та частоту серцевих скорочень (HR) порівняно з плацебо.
  - Оцінити вплив одноразової дози моксифлоксацину (400 мг) на QTcF, QTcB, QTcI, інтервал QT та частоту серцевих скорочень (HR) порівняно з плацебо.
  - Описати фармакокінетику препарату GSK1265744.
  - Описати фармакокінетику одноразової дози моксифлоксацину (за необхідності).
  - Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744 після повторних доз 150 мг.
  - Охарактеризувати будь-який PK/PD зв'язок між впливом GSK1265744 та змінами QTcF, QTcB і QTcI.

11. Дизайн клінічного випробування

Це було рандомізоване частково сліпе, триперіодичне, збалансоване перехресне дослідження з повторними дозами для оцінки впливу на серцеву провідність надтерапевтичної дози препарату GSK1265744 порівняно з плацебо у відповідних здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Моксифлоксацин слугував позитивним контролем.

Скринінг	N	Період 1- 3					Подальше спостереження
		Щонайменше 30 днів	Період 1	Вимивання Щонайменше 21 днів	Період 2	Вимивання Щонайменше 21 днів	
	42						10-14 днів після останньої дози

Суб'єкти проходили скринінговий візит протягом 30 днів після прийому першої дози досліджуваного препарату, трьох періодів лікування та періоду спостереження. Суб'єктів приймали до клінічного відділення на 2-й день кожного періоду дозування і залишали у відділенні до завершення 24-годинних оцінок на 3-й день. У перший день піддослідним проводили безперервний холтерівський моніторинг протягом приблизно 24 годин. Вранці 1-го дня учасники, рандомізовані на прийом GSK1265744 або GSK1265744 плацебо, почали приймати першу з 3 доз 150 мг GSK1265744 або плацебо кожні (q) 12 годин. На 2-й день усім суб'єктам починали безперервний холтерівський

	<p>моніторинг приблизно за 2 години до прийому 3-ї дози GSK1265744, плацебо GSK1265744 або дози 400 мг моксифлоксацину. Впродовж дослідження збирали дванадцятивідведені електрокардіограми (ЕКГ), безперервний холтеровський моніторинг, клінічні лабораторні тести на безпеку, вимірювання життєво важливих показників, фізикальні обстеження, звіти про побічні реакції та фармакокінетичні зразки.</p> <p>Суб'єкти отримували кожен з 3 процедур рандомізовано, з перервою між прийомами щонайменше 21 день. Суб'єкти та дослідник були сліпими під час лікування препаратом GSK1265744/плацебо. Моксифлоксацин призначався відкритим способом.</p> <p>Серцеву провідність вимірювали у всіх суб'єктів за допомогою 24-годинного безперервного 12-відвідного холтеровського монітора Mortara H12 plus з частотою 1000 Гц в день 1, а потім знову, починаючи за 2 години до дозування вранці дня 2, до 30 хвилин після останньої точки збору даних вранці дня 3 кожного періоду дозування.</p> <p>Контрольний візит проводився через 10-14 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату в 3 періоді лікування.</p>
12. Основні критерії включення	У дослідження були включені здорові чоловіки та жінки без дітородного потенціалу віком від 18 до 55 років з масою тіла $\geq 50$ кг для чоловіків і $\geq 45$ кг для жінок та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м <sup>2</sup> (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>GSK1265744B Таблетка:</b></p> <p>Дозування таблетки: 30 мг/5 таблеток для дози 150 мг; застосовують перорально GSK1265744 150 мг кожні 12 годин на 3 прийоми, номер серії 122369164/132378694</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>GSK1265744 Плацебо:</b></p> <p>Дозування таблетки: НД; перорально вводили плацебо для порівняння з GSK1265744 кожні 12 годин на 3 дози; номер серії 122367171/132378695</p> <p><b>Моксифлоксацин:</b></p> <p>Таблетки по 400 мг 1 таблетка для дозування 400 мг; застосовують перорально у вигляді одноразової дозування на 2-й день; номер партії AH0029V</p>
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах $\leq 2$ грамів, на добу був дозволений. Інші супутні лікарські засоби розглядалися в кожному конкретному випадку (дослідником)

	після консультації з ) GSK Medical Monitor (за необхідності).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від вихідного рівня QTcF для GSK1265744.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від вихідного рівня QTcB, QTcI, QT, QRS, PR та HR для GSK1265744.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня QTcF, QTcB, QTcI, QT, QRS, PR та HR для плацебо.</li> <li>• Зміна від вихідного рівня QTcF, QTcB, QTcI, QT, QRS, PR та HR для моксифлоксацину</li> <li>• AUC(0-t), AUC(0-∞), C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, CL/F, V<sub>d</sub>/F та t<sub>1/2</sub> від плазмових концентрацій GSK1265744 та моксифлоксацину (за необхідності).</li> <li>• Зміна QTcF, QTcB та QTcI від вихідного рівня для GSK1265744, різниця між GSK1265744 та плацебо у зміні QTcF, QTcB та QTcI від вихідного рівня. AUC(0-24), AUC(0-t), AUC(0-∞) та C<sub>max</sub> від концентрації GSK1265744 у плазмі крові.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека та переносимість препарату GSK1265744 оцінювалися за даними 12-відведень ЕКГ, життєво важливих показників, небажаних явищ та клінічних лабораторних тестів.
18. Статистичні методи	<p>Всі статистичні аналізи були проведені відповідно до протоколу та плану звітності та аналізу.</p> <p>Основною статистичною метою було продемонструвати відсутність впливу застосування GSK1265744 на інтервал QTc порівняно з плацебо.</p> <p>Остаточний аналіз був проведений наступним чином:</p> <p>Фармакокінетичні аналізи: Дані концентрації-час плазми GSK1265744 аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 5.2 або новішої версії. На основі даних про концентрацію-час у плазмі крові були визначені наступні фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: Площа під кривою</p>

«концентрація-час» від нуля (доза) до 24 годин після прийому ( $AUC[0-24]$ ) після дози 3,  $AUC(12-36 \text{ год})$ , максимальна концентрація, що спостерігається ( $C_{max}$ ), час досягнення  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), уявний кліренс після перорального прийому ( $CL/F$ ) та уявний об'єм розподілу у рівноважному стані після перорального прийому ( $V_{dz}/F$ ).

Фармакодинамічні аналізи: Первинна кінцева точка, зміна  $QTcF$  від вихідного рівня, була проаналізована для порівняння плацебо та GSK1265744 за допомогою моделі коваріаційного аналізу повторних вимірів (ANCOVA), в якій суб'єкт був випадковою змінною, а період, час, лікування та взаємодія від лікування до лікування були фіксованими змінними ефекту.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний аналізи: Щоб дослідити взаємозв'язок концентрація/ $QTc$ , індивідуальний  $QTcF$ , індивідуальну зміну  $QTcF$  від вихідного рівня ( $\Delta QTcF$ ) та індивідуальні групи лікування GSK1265744 - плацебо у вигляді різниці  $QTcF$  від вихідного рівня ( $\Delta\Delta QTcF$ ) були нанесені на графік залежно від концентрації в кожній точці часу. Лінійні кореляції плазмової концентрації GSK126744 та змінних  $QTcF$  були побудовані з накладанням підігнаної лінії регресії.

Взаємозв'язок між інтервалом  $QTc$  і концентрацією GSK1265744 у плазмі досліджували за допомогою взаємозв'язок між інтервалом  $QTc$  та концентрацією GSK1265744 у плазмі крові досліджували за допомогою лінійного моделювання змішаних ефектів. ю підходу лінійного моделювання змішаних ефектів.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<b>Демографічні показники</b>	<b>GSK1265744<sup>a</sup></b> 150 мг N=40	<b>GSK1265744<sup>b</sup></b> Плацебо N = 39	<b>Моксифлоксацин</b> 400 мг N=36	<b>Загалом</b> N = 42	
	<b>Вік (років) [Середнє значення (SD)]</b>	34,6(11,23)	33,6 (11,53)	34,0(11,37)	33,9 (11,37)	
	<b>Стать [n (%)]</b>					
	Жіноча	9(23)	8 (21)	8 (22)	9 (21)	
	Чоловіча	31 (78)	31 (79)	28 (78)	33(79)	
	<b>BMI (кг/м2) [Середнє значення (SD)]</b>	26,58(3,237)	26,40 (3,181)	26,50 (3,272)	26,54 (3,177)	
	<b>Зріст (см) [Середнє значення (SD)]</b>	172,51 (7,938)	172,63 (7,839)	172,64 (8,154)	172,49 (7,754)	
	<b>Вага (кг) [Середнє значення (SD)]</b>	79,10 (11,119)	78,69 (10,909)	79,00 (11,221)	78,96 (10,932)	
	<b>Етнічна приналежність [n (%)]</b>					
	Латиноамериканці або латиноамериканці	3(8)	3 (8)	3 (8)	3 (7)	
	Не іспаномовні чи латиноамериканці	37 (93)	36(92)	33 (92)	39(93)	
	<b>Раса [n (%)]</b>					
	Негроїдна походження	16(40)	16 (41)	15 (42)	17 (40)	
	Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	2(5)	2 (5)	2 (6)	2 (5)	
	Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану	0	1(3)	0	1(2)	
	Європеїдна раса	22 (55)	20(51)	19(53)	22(52)	
	<p>a Три дози GSK1265744 150мг (5x30мг таблеток) кожні 12 годин;  b. Три дози плацебо GSK1265744 (5 таблеток) кожні 12 годин;  c Одноразова доза моксифлоксацину 400 мг (одна таблетка 400 мг)</p>					
	20. Результати ефективності	<b>Фармакокінетика (PK):</b> Результати параметрів плазми GSK1265744 PK представлені в таблиці нижче				



**Узагальнені фармакокінетичні параметри плазми GSK1265744 (узагальнена популяція РК)<sup>a</sup>**

Лікування	Стать	n	С <sub>max</sub> 3 (мкг/мл)	AUC(0- 12) a (мкг. год/мл)	AUC(0- 24) a (мкг. год/мл)	t <sub>max</sub> b (год)
GSK1265744 <sup>c</sup> 150 мг	Ж	9	25,1 (22) [21,2, 29,6]	234 (22) [198 277]	409 (22) [345 484]	2,0 (1,0-4,0)
	Ч	31	21,9 (19) [20,4, 23,4]	213 (15) [202 225]	380 (15) [359 402]	2,0 (1,0-4,0)
	Загалом	40	22,5 (20) [21,1, 24,0]	217 (17) [206 229]	386 (17) [366, 408]	2,0 (1,0-4,0)

a. середнє геометричне значення (CV%)

b. [90%CI]

c. Медіана (діапазон)

c Три дози GSK1265744 150 мг (5 таблеток по 30 мг) кожні 12 годин

**Фармакодинамічні результати:**

Первинна кінцева точка впливу GSK1265744 та моксифлоксацину на реполяризацію серця оцінювалася за зміною QTcF порівняно з плацебо ( $\Delta\Delta$ QTcF) у часі від вихідного рівня порівняно з плацебо ( $\Delta\Delta$ QTcF). Зміна  $\Delta\Delta$ QTcF за часовими точками з моделі змішаного ефекту та 90% довірчий інтервал (CI) підсумовані в таблиці нижче

**Результати повторних вимірювань Статистичний аналіз QTcF (мсек)**

Час (години)	GSK1265744 150 мг кожні 12 годин		Моксифлоксацин 400 мг	
	Відхилення від початкового рівня (GSK1265744-плацебо)а, с Середнє значення (SE)	90% CI	Відхилення від початкового рівня (моксифлоксацин - плацебо)с, b Середнє значення (SE)	90% CI
0,5	0,70 (1,999)	-2,62, 4,02	5,40(2,051)	2,00, 8,81
1	-0,37 (1,742)	-3,26 2,53	8,75(1,787)	5,78,11,71
2	0,44 (1,831)	-2,61 3,48	11,67(1,878)	8,55,14,79
3	-0,62 (1,690)	-3,43 2,19	10,49(1,734)	7,60,13,37
4	-0,37(1,526)	-2,91 2,17	11,81(1,565)	9,20,14,42
6,5	0,50 (1,633)	-2,21,3, 22	10,08(1,675)	7,29,12,86
8	2,62 (1,589)	-0,02 5,26	13,03(1,630)	10,32,15,74
12	-0,34(1,659)	-3,10,2, 42	7,79(1,690)	4,98,10,60
24	1,13(2,047)	-2,27 4,53	6,53(2,100)	3,04,10,02

Примітка. Відсутність ефекту демонструється, якщо верхня межа 90% CI (95-й перцентиль) для активного (GSK1265744) - плацебо в кожній часовій точці повністю утримується протягом 10 мсек.

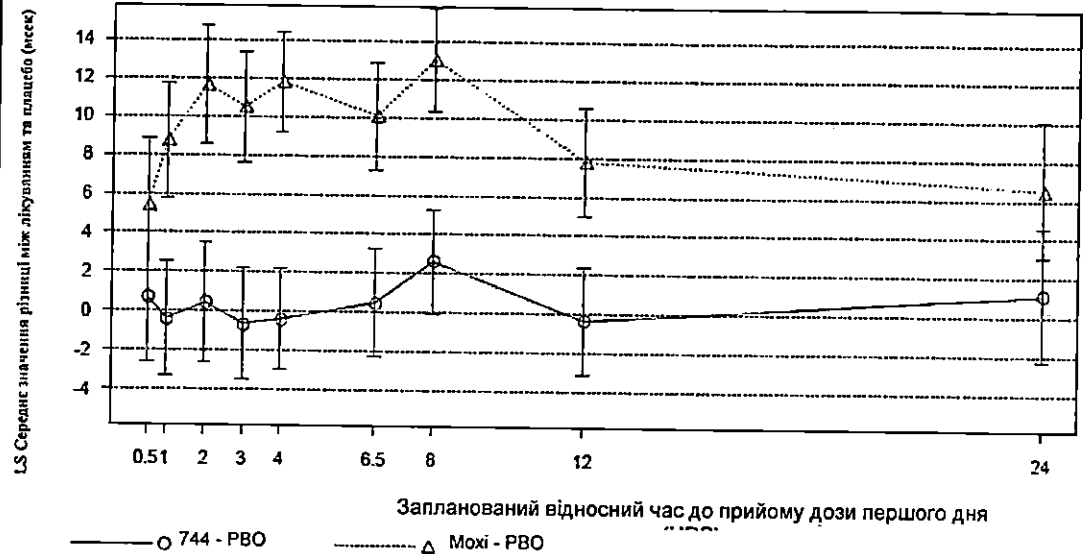
Примітка: 3 суб'єкти виключені з аналізу через відсутність початкових значень.

Лікування:

- a. 744 = Три дози GSK1265744 150 мг (5 таблеток по 30 мг) кожні 12 годин;
- b. PBO = три дози плацебо GSK1265744 (5 таблеток) кожні 12 годин;
- c. Мохо= Одноразова доза моксифлоксацину 400 мг (одна таблетка 400 мг)

Відмінність лікування від плацебо щодо зміни QTcF порівняно з вихідним рівнем представлена на рисунку нижче.

**Графік середнього значення найменших квадратів відмінності лікування від плацебо для зміни QTcF від вихідного рівня (90% CI)**



#### Лікування

- 744= Три дози GSK1265744 150 мг (таблетки 5×30 мг) кожні 12 годин;
- PBO = три дози плацебо GSK1265744 (5 таблеток) кожні 12 годин;
- Мохі= Одноразова доза моксифлоксацину 400 мг (одна таблетка 400 мг)

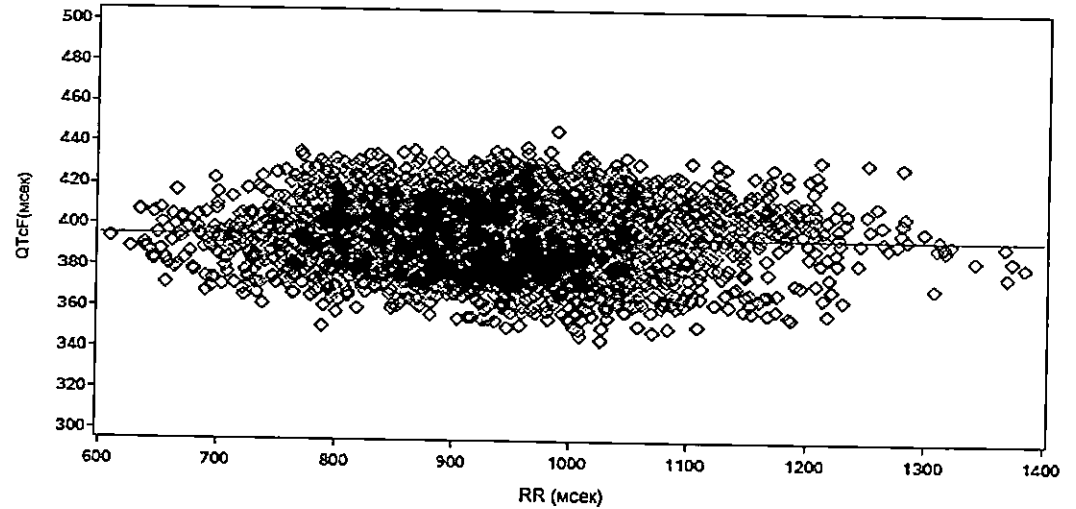
Для первинної кінцевої точки, QTcF, всі значення, зіставлені за часом, та їх відповідні верхні межі 90% CI були нижчими за 10 мсек для GSK1265744. Максимальна зміна у часі порівняно з вихідним рівнем для GSK1265744 150 мг спостерігалася на 8 годині (2,62 мсек, 90% CI): -0,02, 5,26 мсек). Максимальна зміна у часі порівняно з вихідним рівнем для моксифлоксацину спостерігалася на 8 годині (13,03 мсек, 90% CI): 10,32, 15,74 мсек). Оскільки дослідження мало достатню чутливість для виявлення позитивного впливу моксифлоксацину на QT, зроблено висновок, що це дослідження було валідним. На противагу цьому, для GSK1265744 не було виявлено значного впливу на реполяризацію серця.

Середні значення зміни показників QTcF, що оцінювалися як вторинні кінцеві точки, порівняно з вихідним рівнем, були стабільно найвищими в групі лікування моксифлоксацином. Результати для вторинних кінцевих точок QTcB та інтервалу QTc з урахуванням індивідуальної корекції (QTcі) відповідали результатам для первинної кінцевої точки для цих вторинних кінцевих точок, оскільки всі зіставлені за часом значення та їх відповідні верхні межі 90% CI були нижче верхньої межі 10 мсек.

GSK1265744 та моксифлоксацин не впливали на частоту серцевих скорочень.

QTcF вважали достовірною первинною кінцевою точкою, оскільки корекція Фридеріції адекватно враховувала ефект RR.

Графік предози QTcF індивідуального суб'єкта проти предози RR



Рівняння регресії:  $QTcF = 396,712 - 0,001643 \cdot RR$   
R-квадрат = 0,0001  
p-значення = 0,5436

#### PK/PD

Параметричні оцінки зв'язку між подвійним дельта-QTcF та часовою концентрацією GSK1265744 протягом 24 годин

Модель	Параметр	Приблизний (мсек)	95% CI (мсек)
ddQTcF=INT+Нахил*CONC	Середнє перехоплення	1.3822	-3 328,6, 092
	Середній нахил	-0,00005	0 000,0, 000

Оскільки 95% CI оцінок параметрів містять нуль, з цього дослідження можна зробити висновок, що зв'язку між концентрацією GSK1265744 у плазмі крові та  $\Delta\Delta QTcF$  не

виявлено. Оскільки GSK1265744 не впливав на  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  при експозиціях, що в  $\sim 3$  рази перевищували ймовірну клінічну дозу, результати дослідження свідчать про те, що GSK1265744 не впливатиме на  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  при концентраціях 7,49 мкг/мл, очікувана  $\text{Stax}$  у клінічних умовах для GSK1264744 30 мг один раз на добу.

21. Результати безпеки

**Короткий опис найчастіших побічних реакцій**

Найчастіші побічні реакції	GSK1265744 <sup>a</sup>	GSK1265744 <sup>b</sup>	Моксифлоксацин
	150 мг n=40	Плацебо N=39	400 мг N=36
	n (%)	n (%)	n (%)
Будь-яка ПР	13(33)	16 (41)	12 (33)
Будь-яка ПР, пов'язана з досліджуваним продуктом	1(3)	3 (8)	6 (17)
Інші загальні ПР: ( $\geq 5\%$ у будь-якій групі лікування):			
Контактний дерматит	6(15)	9 (23)	2 (6)
Головний біль	1(3)	2 (5)	2 (6)
Нудота	0	0	2(6)

- a. Три дози GSK1265744 по 150 мг (5 таблеток по 30 мг) кожні 12 годин;
- b. Три дози плацебо GSK1265744 (5 таблеток) кожні 12 годин;
- c. Одноразова доза моксифлоксацину 400 мг (одна таблетка 400 мг)

Під час дослідження не було зафіксовано летальних випадків, серйозних ПР та значних ПР. Усі небажані явища були легкого ступеня, за винятком двох явищ 2-го ступеня. В одного учасника був розрив ахіллового сухожилля, а в іншого - підвищення рівня креатинфосфокінази, що не було пов'язано з прийомом досліджуваних препаратів. Клінічно значущих тенденцій у клінічних лабораторних показниках, показниках життєдіяльності або електрокардіограмі (ЕКГ) не спостерігалось.

22. Висновок (заключення)

- GSK1265744 загалом добре переносився. Не повідомлялося про смертельні випадки або СПЯ, а всі ПР були легкого або помірного ступеня тяжкості.
- GSK1265744 не впливав на реполяризацію серця у надтерапевтичній дозі 150 мг q 12 годин x 3 прийоми.
- Максимальна концентрація GSK1265744, досягнута в цьому дослідженні, була приблизно в 3 рази вищою, ніж при застосуванні стандартної клінічної дози 30 мг один раз на добу в стаціонарному стані.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження було достатньо чутливим, щоб виявити вплив моксифлоксацину, позитивного контролю, на QTcF, що підтверджує достовірність результатів.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

*{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }*

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила



**Clinical Trial Report - 24**  
**Study ID- LAI116482: Week 144**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Tablet, quality control</b>  Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  Priory Street, Ware, SG12 0DJ  United Kingdom</p> <p><b>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release</b>  Glaxo Wellcome S.A.  Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind.  Allendeduero, 09400 Aranda de Duero  Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<p>A Phase IIb, Dose Ranging Study of Oral GSK1265744 in Combination with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of HIV-1 Virologic Suppression Followed by an Evaluation of Maintenance of Virologic Suppression when Oral GSK1265744 is combined with Oral Rilpivirine (RPV) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects - Week 144 Results, Study LAI116482.</p> <p>Other interim reports associated with this study are listed below,  LAI116482 Week 24 report: (GSK Document Number 2013N168724_00)  LAI116482 Week 48 report: (GSK Document Number 2013N180642_00)  LAI116482 Week 96 report: (GSK Document Number 2014N216014_00)</p>
6. Phase of clinical trial	Phase 2b
7. Period of clinical trial	from [06August2012] – [18December2015]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA, Canada

9. Number of trial subjects	planned: 200 actual: 244
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To select a dose of cabotegravir (CAB, GSK1265744) for further evaluation as part of a two-drug combination antiretroviral therapy (ART) regimen with RPV for 24 weeks, following a 24-week induction period of CAB with 2 Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs), in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral naïve subjects.</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <p><u>Overall secondary objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate the safety, efficacy and tolerability of 10, 30, and 60 mg of CAB once daily both in combination with 2 NRTIs and as part of a two-drug combination maintenance ART regimen with RPV, relative to efavirenz (EFV), through Week 96;</li> <li>• To evaluate the effect of 10, 30, and 60 mg of CAB on selected virologic and immunologic markers of HIV infection over 96 weeks.</li> </ul> <p><u>Induction Phase – Specific Secondary Objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To select and confirm a dose of CAB in combination with 2 NRTIs through Week 24 for induction of virologic suppression;</li> <li>• To evaluate the antiviral activity, safety, and tolerability of 10, 30, and 60 mg of CAB once daily relative to EFV, all in combination with 2 NRTIs, through Week 24;</li> <li>• To characterize the pharmacokinetic (PK) parameters of CAB and to explore exposure-response relationships (e.g., the relationship between CAB plasma exposure at Weeks 2 and 12 and virologic</li> </ul>



response or occurrence of adverse events (AEs) through Week 24);

- To assess the development of viral resistance to CAB and other on-study ART in subjects experiencing virologic failure through Week 24;
- To evaluate the effect of various demographic factors and adherence on exposure-response parameters of CAB through Week 24.

Maintenance Phase – Specific Secondary Objectives:

- To evaluate the ability of a 2 drug ART regimen, consisting of CAB plus RPV, to maintain virologic suppression through Week 96 in subjects who achieved plasma HIV-1 Ribonucleic acid (RNA) <50 c/mL by Week 24 in the Induction Phase with dual NRTI background ART;
- To evaluate the effect of 10, 30, and 60 mg of CAB and RPV on selected virologic and immunologic markers of HIV-1 infection from Week 24 through Week 96;
- To evaluate the safety and tolerability of 10, 30, and 60 mg of CAB and RPV from Week 24 through Week 96;
- To characterize the PK parameters of CAB and RPV and to explore exposure-response relationships (e.g., the relationship between CAB and RPV plasma exposure at Weeks 26 and 36 and virologic response or occurrence of AEs from Week 24 through Week 96);
- To assess the development of viral resistance to CAB and RPV in subjects experiencing virologic failure from Week 24 through Week 96;

	<ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the effect of various demographic factors and adherence on exposure-response parameters of CAB and RPV from Week 24 through Week 96.</li> </ul>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This Phase 2b study in HIV-1 infected, ART-naive adult subjects consisted of 2 parts, an Induction Phase and a Maintenance Phase. The Induction Phase consisted of a 24-week dose-ranging evaluation of CAB at blinded doses of 10 mg, 30 mg and 60 mg once daily and a contemporary control arm of open-label EFV 600 mg once daily. The background dual NRTI for all arms was either abacavir/lamivudine (ABC/3TC) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) fixed dose combination (FDC) tablets, as chosen by the Investigator. Randomization was stratified by screening viral load and choice of background NRTIs. CAB once daily blinded doses in combination with background NRTIs were evaluated on the basis of antiviral activity, safety and PK over 24 weeks. Subjects randomized to a CAB containing arm, who successfully completed 24 weeks on study and demonstrated virologic suppression (defined as having a plasma HIV-1 RNA &lt;50 c/mL before Week 24, with no signs of virologic rebound) were eligible for the Maintenance Phase of this study. During the Maintenance Phase, the background NRTIs were discontinued and the subject's ART regimen was simplified to their randomized dose of CAB in combination with RPV 25 mg once daily for an additional 72 weeks. The Maintenance Phase evaluated the ability of this 2 drug ART regimen to maintain virologic suppression through Week 48, Week 72 and Week 96. Subjects randomized to the EFV arm continued on their randomized regimen through Week 96, after which time they will be discontinued from the study. At Week 96, All subjects randomized to a GSK1265744-containing regimen and who successfully completed 96 weeks of treatment continue to have access to CAB (at the sponsor selected dose of 30 mg) and RPV 25 mg via the Open-Label Phase.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>The main inclusion criteria included:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HIV-1 infected subjects <math>\geq 18</math> years of age;</li> </ul>

- HIV-1 infection as documented by Screening plasma HIV-1 RNA  $\geq 1000$  c/mL;
- CD4+ cell count  $\geq 200$  cells/mm<sup>3</sup> (or higher as local guidelines dictate);
- ART-naive defined as having  $\leq 10$  days of prior therapy with any antiretroviral agent following a diagnosis of HIV-1 infection (Any previous exposure to an HIV integrase inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor was exclusionary).

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Investigational Product	Strength and Packaging	Batch Numbers
CAB	10 mg tablets; 34 tablets per bottle	121363627, 122365380, 122369296, 132376804
CAB	30 mg tablets; 34 tablets per bottle	121363628, 122365367, 122366285, 122369992, 132372541, 132375537, 132378667, 142385023, 142386126
RPV	25 mg tablets; 30 tablets per bottle	BLLOE00, DLC5401, DHL5603, EFL0J01

14. Reference product, dose, mode of administration and strength

Investigational Product	Strength and Packaging	Batch Numbers
CAB Placebo to Match (PTM)	PTM CAB; 34 tablets per bottle	121363629, 122367705, 132377466, 132371244
EFV	600 mg tablets; 30 tablet per bottle	2B72627, 2J70625, 3C81876, 3J77954

15. Concomitant therapy

Permitted medications: Concomitant medications (prescription and non-

prescription) should have been administered only as medically necessary during the study. Chemoprophylaxis for HIV-associated conditions was encouraged, if appropriate, at the discretion of the subject and their physician. All concomitant medications, blood products, and vaccines taken during the study were recorded in the eCRF with dates of administration.

Because non-HIV vaccines may cause a temporary increase in the level of plasma HIV-1 RNA, if necessary, vaccines were given during or immediately after a scheduled visit after all laboratory tests had been drawn. This minimized the risk of non-specific increases in the level of plasma HIV-1 RNA at the next scheduled assessment.

Antacid products containing divalent cations (e.g., aluminium, calcium and magnesium) should have been taken at least 4 hours before or at least 4 hours after 744 and RPV, and H2-antagonists should have been taken at least 12 hours before or at least 4 hours after taking 744 and RPV. Concurrent administration of multivitamins was acceptable.

Background antiretrovirals were not considered IP. Background antiretroviral therapy, including ABC/3TC and TDF/FTC tablets as well as protocol-permitted switch NRTI agents in the case of toxicity management, was recorded on the Concomitant Antiretroviral Therapy eCRF page in InForm.

16. Criteria for evaluation efficacy/PK

**Primary:**

- The primary endpoint is the proportion of subjects with HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 based on Intent-to-Treat-Exposed (ITT-E) population using the Missing, Switch, or Discontinuation equals Failure (MSDF) algorithm. Dose selection was based primarily on antiviral activity and tolerability in conjunction with immunologic, safety, virologic resistance and PK measures.

**Secondary:**

	<p><u>Overall secondary endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA &lt;400 and &lt;50 c/mL over time by visit using the MSDF and Observed algorithm;</li> <li>• Absolute values and change from baseline in plasma HIV-1 RNA by visit;</li> <li>• Incidence of disease progression (HIV-associated conditions, acquired immunodeficiency syndrome [AIDS] and death);</li> <li>• Absolute values and changes from baseline in CD4+ cell counts by visit;</li> <li>• Incidence of treatment-emergent genotypic and phenotypic resistance to CAB, RPV and other on-study ART for protocol-defined virologic failures;</li> <li>• Medication adherence to IP based on pill counts by visit.</li> </ul> <p><u>Induction Phase – Specific Secondary Endpoint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of subjects with HIV-1 RNA &lt;50 c/mL at Week 16 and Week 24 based on ITT-E population using the MSDF algorithm. Dose selection for induction was based primarily on antiviral activity and tolerability in conjunction with immunologic, safety, virologic resistance and PK measures at Week 16 and confirmed at Week 24.</li> </ul> <p><u>Maintenance Phase – Specific Secondary Endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of subjects with HIV-1 RNA &lt;50 c/mL from Week 24 through Week 96 by visit for the ITT-Maintenance Exposed (ME) population (MSDF);</li> <li>• Incidence of AEs and laboratory abnormalities over time from Week 24 through Week 96, maintenance safety population.</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	<b>Secondary:</b>

	<p>Maintenance Phase – Specific Secondary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence of AEs and laboratory abnormalities over time from Week 24 through Week 96, maintenance safety population.</li> </ul>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>The sample size of 50 subjects per arm was chosen to ensure a high probability that a dosage arm with truly poor response was not selected for further study, while allowing for the formal consideration of other factors in dose selection should efficacy be similar across dosage arms.</p> <p>The primary efficacy endpoint was the response rate at Week 48 (proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA &lt;50 c/mL). The efficacy decision criteria were based on an observed difference of &gt;8% between the CAB dosage arms (i.e., a difference of more than 4 responders in 50 subjects).</p> <p>With 50 subjects per arm, and assuming true response rates of 85% and 75%, respectively in 2 dosage arms, there was at least 55% chance that the superior dose would be selected (i.e., the observed difference in the 2 dosage arms would be greater than 8%), while the chance of incorrectly selecting the inferior dose was &lt;1% (i.e., the observed difference in the 2 dosage arms would be less than -8%). The chance of not being able to make a selection between the 2 doses was 44% (i.e., the observed difference in the 2 dosage arms would be between -8% and 8%).</p> <p>The ITT-E population was the primary population used for the efficacy analyses. The ITT-E population consists of all randomized subjects who received at least 1 dose of IP. Subjects were analyzed according to the randomized treatment regardless of what treatment was actually received.</p> <p>The ITT-Maintenance Exposed (ITT-ME) population consists of all randomized who received at least 1 dose of IP during the Maintenance Phase of the study. Subjects were analyzed according to the randomized treatment regardless of what treatment was actually received. The ITT-ME population was the secondary population for some efficacy analyses.</p>

The Per Protocol (PP) population consists of subjects in the ITT-E population with the exception of major protocol violators. The PP population was a secondary population for efficacy purposes. The PP Population could have been used for a supporting analysis of the primary endpoint comparisons only. Such a supporting analysis would not be performed if the PP Population comprises more than 95% of the ITT-E Population.

The Per Protocol Maintenance (PP-M) population consists of subjects in the ITT-ME population with the exception of major protocol violators. The PP-M population was a secondary population for efficacy purposes.

The Safety population was the primary population used for the safety analyses. The Safety Population consists of all randomized subjects who were exposed to IPs with the exception of any subjects with documented evidence of not having consumed any amount of IP. Subjects were analyzed according to the actual treatments received. Subjects were not excluded from this population as a result of changes to the background regimen.

The Maintenance Safety Population consists of all randomized subjects who were exposed to IP during the Maintenance Phase of the study with the exception of any subjects with documented evidence of not having consumed any amount of IP during the Maintenance Phase of the study. Subjects were analyzed according to the actual treatments received. Subjects were not excluded from this population as a result of changes to the background regimen. The Maintenance Safety Population was an additional population for safety analyses.

The PK Summary Population includes all subjects who received CAB or RPV, had intensive and/or limited/sparse PK sampling during the study, and provided evaluable CAB or RPV plasma concentration data. Subjects in this population were included in listings.

Efficacy analyses performed included summaries of the proportion of

subjects with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Weeks 48 and 96 were summarized using the Snapshot and observed algorithm. Additional summaries by stratification subgroups were also performed.

Other efficacy analyses performed included summaries of the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <400 c/mL at Week 48 and 96, absolute values and changes from Baseline in CD4+ counts and HIV-1 RNA over time, and the incidence of disease progression (HIV-associated conditions, AIDS and death).

The occurrence of protocol-defined virologic failures (PDVF) was summarized by visit for each treatment group. Viral genotyping and phenotyping analyses were conducted to explore the relationship between treatment with CAB and EFV and the evolution of HIV-1 resistance. The incidence of treatment-emergent genotypic and phenotypic resistance to integrase inhibitors (INIs) at time of PDVF were summarized by treatment group.

The following AEs were summarized overall and by treatment group: all AEs, drug-related AEs, AEs by grade, fatal and non-fatal serious adverse events (SAEs), and AEs leading to withdrawals.

SAEs were summarized on-therapy. Mean values and changes from Baseline for laboratory parameters and vital signs were summarized by treatment group. Treatment-emergent laboratory toxicity grades were also summarized by treatment group.

**Pharmacokinetic Analytical Methods:**

The following CAB PK parameters were estimated for subjects in the intensive PK sampling group at Week 2: area under the plasma drug concentration-time curve from pre-dose to the end of the dosing interval at steady state (AUC (0- $\tau$ )), maximum plasma drug concentration (C<sub>max</sub>), pre-dose plasma drug concentration (C<sub>0</sub>), concentration at the end of a dosing interval (C <sub>$\tau$</sub> ), time at which C<sub>max</sub> was observed (t<sub>max</sub>), and



Apparent clearance following oral dosing (CL/F). CAB C<sub>0</sub> was estimated from pre-dose concentrations for all subjects in the Sparse PK Concentration Population and also Weeks 12 and 26 and 36 of the PK Summary Population. RPV C<sub>0</sub> was estimated from pre-dose concentrations for all subjects in the Sparse PK Concentration Population during the Maintenance Phase of the study. An individual average C<sub>0</sub> (which includes C<sub>τ</sub> for intensive PK group) was created for each phase of the study.

Pharmacokinetic data were presented in graphical and/or tabular form and summarized descriptively.

Derived PK parameters were listed. For all parameters except t<sub>max</sub>, the following summary statistics were calculated for each treatment group: median, maximum, minimum, arithmetic mean, standard deviation, coefficient of variation on arithmetic mean, geometric mean, coefficient of variation on geometric mean, 95% confidence interval for the geometric mean and standard deviation of logarithmically transformed data. For t<sub>max</sub>, median, maximum, minimum, arithmetic mean, and standard deviation were calculated.

PK parameters were summarized by treatment, Baseline plasma HIV-1 RNA (≤100,000, >100,000 c/mL) and background dual NRTI (ABC/3TC, TDF/FTC, or other), and overall.

Dose proportionality of CAB PK parameters (Week 2: AUC (0-τ), C<sub>max</sub>, C<sub>0</sub>, and C<sub>τ</sub>) was assessed using the power model:  $y = \alpha \times \text{dose}^\beta$ .

Log-transformed PK parameter individual subject C<sub>0</sub> average from the Induction Phase was compared with Maintenance Phase for each treatment with SAS PROC MIXED model.

Pearson's correlations and p-values between dose-normalized CAB PK parameters (AUC (0-τ), C<sub>max</sub>, C<sub>0</sub>, individual subject average C<sub>0</sub>) and age, weight, height, body mass index, body surface area (BSA), gender,

and race (African-American vs. others) were calculated.

PK/PD analyses including exposure-antiviral activity, exposure-immunology, and exposure-toxicity analyses were performed using Pearson's correlations.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

**Summary of Demographic Characteristics:**

Demographic Characteristic	CAB 10 mg N=60	CAB 30 mg N=60	CAB 60 mg N=61	EFV 600 mg N=62	Total N=243
<b>Age (yrs), n (%)</b>					
Mean	34.0	34.4	36.2	35.6	35.1
SD	9.91	10.24	10.15	12.30	10.68
Median	32.0	32.5	36.0	32.5	33.0
Min.	19	20	19	18	18
Max	54	57	56	70	70
<b>Sex, n (%)</b>					
Female	3 (5)	2 (3)	4 (7)	1 (2)	10 (4)
Male	57 (95)	58 (97)	57 (93)	61 (98)	233 (96)
<b>Ethnicity, n (%)</b>					
Hispanic/Latino	9 (15)	16 (27)	14 (23)	12 (19)	51 (21)
Not Hispanic/Latino	51 (85)	44 (73)	47 (77)	50 (81)	192 (79)
<b>Race, n (%)</b>					
African American/African Heritage	21 (35)	17 (28)	18 (30)	20 (32)	76 (31)
American Indian or Alaskan Native	0	0	2 (3)	2 (3)	4 (2)
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	3 (1)
Asian - Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	0	1 (2)	2 (3)	0	3 (1)
White	37 (62)	39 (65)	36 (59)	39 (63)	151 (62)
African American/African Heritage & Asian & White	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
African American/African Heritage & Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
African American/African Heritage & White	0	2 (3)	0	0	2 (<1)
American Indian or Alaskan Native & White	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
Asian & White	0	0	0	1 (2)	1 (<1)

SD = Standard Deviation

20. Efficacy/PK results

**Efficacy Results**

### Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 144

At Week 144, 58% (CAB 10 mg arm), 67% (CAB 30 mg arm) and 77% (CAB 60 mg arm) of subjects randomized to oral CAB dosing maintained virologic suppression (HIV-1 <50 c/mL). At the Week 96 timepoint, all EFV subjects were discontinued from the study. Subjects randomized to 1 of the 3 oral CAB dosing arms were transitioned to the Sponsor selected regimen of CAB 30 mg + RPV 25 mg once the last subject completed the Week 96 visit and the study was unblinded. The transition took place between Weeks 108 and 120 (Table 2, Figure 1).

**Table 2** Proportion (95% CI) of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Key Visits- Snapshot (MSDF) Analysis (ITT-E Population)

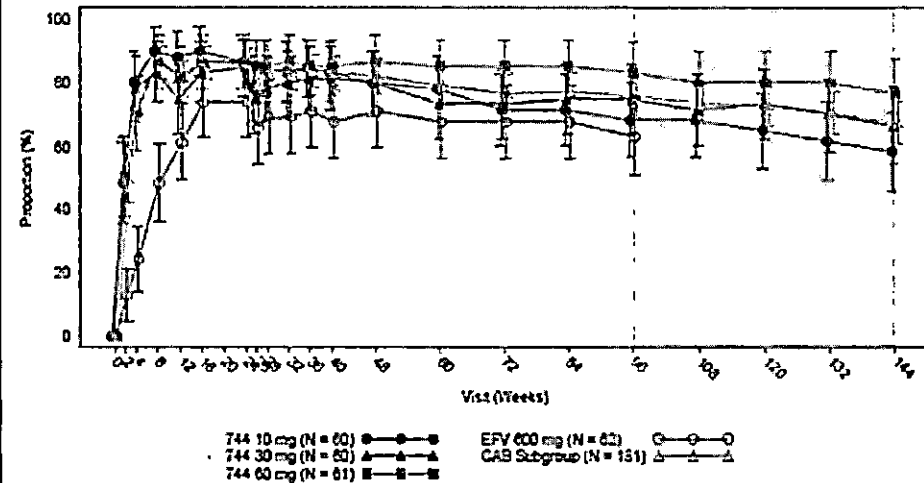
Visit		CAB 10 mg N=60	CAB 30 mg N=60	CAB 60 mg N=61	CAB Subtotal N=181	EFV 600 mg N=62
Week 16	n (%)	54 (90)	50 (83)	53 (87)	157 (87)	46 (74)
	95%CI	(82, 98)	(74, 93)	(78, 95)	(82, 92)	(63, 85)
	Proportion					
Week 24	n (%)	52 (87)	51 (85)	53 (87)	156 (85)	46 (74)
	95%CI	(78, 95)	(76, 94)	(78, 95)	(81, 91)	(63, 85)
	Proportion					
Week 48	n (%)	48 (80)	48 (80)	53 (87)	149 (82)	44 (71)
	95%CI	(70, 90)	(70, 90)	(78, 95)	(77, 88)	(60, 82)
	Proportion					
Week 72	n (%)	43 (72)	44 (73)	52 (85)	139 (77)	42 (68)
	95%CI	(60, 83)	(62, 85)	(76, 94)	(71, 83)	(56, 79)
	Proportion					
Week 96	n (%)	41 (68)	45 (75)	51 (84)	137 (76)	39 (63)
	95%CI	(57, 80)	(64, 86)	(74, 93)	(69, 82)	(51, 75)
	Proportion					
Week 144	n (%)	35 (58)	40 (67)	47 (77)	122 (67)	-
	95%CI	(46, 71)	(55, 79)	(66, 88)	(61, 74)	-
	Proportion					
Week 144 without site 101861	n (%)	32 (58)	38 (69)	43 (78)	113 (68)	-
	95% CI	(45, 71)	(57, 81)	(67, 89)	(61, 76)	-
	Proportion					

95% CIs are normal approximation confidence intervals.

A sensitivity analysis was conducted on the proportion of subjects with plasma HIV 1 RNA <50 c/mL which excluded 11 subjects from the analysis due to suspected violations of GCP. These 11 subjects had been

randomly assigned and treated at 1 of the sites. At Week 144, the GCP sensitivity analysis revealed 58%, 69% and 78% of the subjects had virologic success in the CAB 10 mg, CAB 30 mg and CAB 60 mg arms, respectively (Source: post-hoc Table 7.102), which except for a slightly higher success rate for the CAB 30 mg and 60 mg arms, were identical to those of the complete ITT-E population analysis. At Week 96, there was little to no change to the snapshot response rates for the GCP sensitivity analysis compared to the primary analysis (Week 96: 68%, 75% and 84% for the ITT-E population and 67%, 76% and 85% for the GCP sensitivity analysis. Accordingly, this sensitivity analysis demonstrates that the data issues identified at this site had minimal to no impact to the key efficacy endpoint analyses.

**Figure 1** Proportion (95% CI) of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL by Visit – Snapshot (MSDF) Analysis (ITT-E Population)



Note: 95% CIs are normal approximation confidence intervals. At week 96, EFV arm completed study participation and those in 744 (CAB) arms who chose to enter the open label extension phase were all switched to oral CAB 30 mg + oral RPV 25 mg (shaded area).

**Table 3 Summary of Study Outcomes (<50 copies/mL) at Week 144 - Snapshot (MSDF) Analysis (ITT-E Population)**

Outcome	CAB 10 mg N=60 n (%)	CAB 30 mg N=60 n (%)	CAB 60 mg N=61 n (%)	CAB Subtotal N=181 n (%)
<b>Virologic Success</b>	<b>35 (58)</b>	<b>40 (67)</b>	<b>47 (77)</b>	<b>122 (67)</b>
<b>Virologic Non-response<sup>a</sup></b>	<b>8 (13)</b>	<b>8 (13)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>18 (10)</b>
Data in window not below threshold (<50 c/mL)	2 (3)	3 (5)	0	5 (3)
Discontinued for lack of efficacy	2 (3)	1 (2)	1 (2)	4 (2)
Discontinued for other reason while not below threshold	4 (7)	1 (2)	1 (2)	6 (3)
Prior change in ART	0	3 (5)	0	3 (2)
<b>No Virologic Data</b>	<b>17 (28)</b>	<b>12 (20)</b>	<b>12 (20)</b>	<b>41 (23)</b>
Discontinued due to AE <sup>b</sup>	2 (3)	2 (3)	4 (7)	8 (4)
Discontinued for Other Reasons	14 (23)	8 (13)	5 (8)	27 (15)
Missing data during window but on study	1 (2)	2 (3)	3 (5)	6 (3)

a. Virologic failure

b. No deaths occurred during this study.

#### **Plasma HIV-1 RNA Response by Baseline HIV-1 RNA**

For subjects with RNA levels <100,000 c/mL at Baseline, 106/154 (69%) subjects receiving CAB remained suppressed at Week 144. Forty (82%) of 49 in the 60 mg group, 36 (68%) of 53 in the 30 mg group, and 30 (58%) of 52 in the 10 mg group had sustained viral suppression after 144 weeks on study.

Of subjects who had ≥100,000 c/mL at Baseline (high viral load), 16/27 (59%) of subjects receiving CAB remained suppressed at Week 144. Subjects on CAB with a high viral load were discontinued due to both virologic and non-virologic reasons. For subjects who had a high viral load (HIV-1 RNA of at least 100,000 c/mL) at Baseline, 7 (58%) of 12 in the 60 mg group, 4 (57%) of 7 in the 30 mg group, and 5 (63%) of 8 in the 10 mg group had sustained viral suppression at Week 144.

**Table 4** Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL by Visit and Baseline Plasma HIV-1 RNA - Snapshot (MSDF) Analysis (ITT-E Population)

Baseline Plasma HIV-1 RNA: <100,000 c/mL					
Visit	CAB 10 mg N=60 n/N (%)	CAB 30 mg N=60 n/N (%)	CAB 60 mg N=61 n/N (%)	CAB Subtotal N=181 n/N (%)	EFV 600 mg N=62 n/N (%)
Baseline	0 / 52	0 / 53	0 / 49	0 / 154	0 / 54
Week 2	28 / 52 (54)	30 / 53 (57)	31 / 49 (63)	89 / 154 (58)	8 / 54 (15)
Week 4	46 / 52 (88)	44 / 53 (83)	43 / 49 (88)	133 / 154 (86)	15 / 54 (28)
Week 8	49 / 52 (94)	48 / 53 (91)	45 / 49 (92)	142 / 154 (92)	29 / 54 (54)
Week 12	47 / 52 (90)	43 / 53 (81)	41 / 49 (84)	131 / 154 (85)	36 / 54 (67)
Week 16	49 / 52 (94)	46 / 53 (87)	44 / 49 (90)	139 / 154 (90)	42 / 54 (78)
Week 24	46 / 52 (88)	46 / 53 (87)	44 / 49 (90)	136 / 154 (88)	40 / 54 (74)
Week 26	41 / 52 (79)	40 / 53 (75)	43 / 49 (88)	124 / 154 (81)	35 / 54 (65)
Week 28	45 / 52 (87)	43 / 53 (81)	44 / 49 (90)	132 / 154 (86)	36 / 54 (67)
Week 32	44 / 52 (85)	43 / 53 (81)	44 / 49 (90)	131 / 154 (86)	36 / 54 (67)
Week 36	45 / 52 (87)	43 / 53 (81)	44 / 49 (90)	132 / 154 (86)	37 / 54 (69)
Week 40	44 / 52 (85)	44 / 53 (83)	45 / 49 (92)	133 / 154 (86)	36 / 54 (67)
Week 48	42 / 52 (81)	42 / 53 (79)	44 / 49 (90)	128 / 154 (83)	38 / 54 (70)
Week 60	41 / 52 (79)	40 / 53 (75)	44 / 49 (90)	125 / 154 (81)	35 / 54 (65)
Week 72	38 / 52 (73)	39 / 53 (74)	43 / 49 (88)	120 / 154 (78)	35 / 54 (65)
Week 84	37 / 52 (71)	40 / 53 (75)	43 / 49 (88)	120 / 154 (78)	35 / 54 (65)
Week 96	37 / 52 (71)	40 / 53 (75)	43 / 49 (88)	120 / 154 (78)	32 / 54 (59)
Week 108	36 / 52 (69)	38 / 53 (72)	42 / 49 (86)	116 / 154 (75)	
Week 120	35 / 52 (67)	39 / 53 (74)	42 / 49 (86)	116 / 154 (75)	
Week 132	32 / 52 (62)	37 / 53 (70)	42 / 49 (86)	111 / 154 (72)	
Week 144	30 / 52 (58)	36 / 53 (68)	40 / 49 (82)	106 / 154 (69)	

Baseline Plasma HIV-1 RNA: $\geq 100,000$ c/mL					
	CAB 10 mg N=60 n/N (%)	CAB 30 mg N=60 n/N (%)	CAB 60 mg N=61 n/N (%)	CAB Subtotal N=181 n/N (%)	EFV 600 mg N=62 n/N (%)
Baseline	0 / 8	0 / 7	0 / 12	0 / 27	0 / 8
Week 2	1 / 8 (13)	0 / 7	0 / 12	1 / 27 (4)	0 / 8
Week 4	2 / 8 (25)	3 / 7 (43)	0 / 12	5 / 27 (19)	0 / 8
Week 8	5 / 8 (63)	2 / 7 (29)	8 / 12 (67)	15 / 27 (56)	1 / 8 (13)
Week 12	6 / 8 (75)	2 / 7 (29)	9 / 12 (75)	17 / 27 (63)	2 / 8 (25)
Week 16	5 / 8 (63)	4 / 7 (57)	9 / 12 (75)	18 / 27 (67)	4 / 8 (50)
Week 24	6 / 8 (75)	5 / 7 (71)	9 / 12 (75)	20 / 27 (74)	6 / 8 (75)
Week 26	6 / 8 (75)	5 / 7 (71)	9 / 12 (75)	20 / 27 (74)	6 / 8 (75)
Week 28	6 / 8 (75)	4 / 7 (57)	8 / 12 (67)	18 / 27 (67)	7 / 8 (88)
Week 32	6 / 8 (75)	5 / 7 (71)	9 / 12 (75)	20 / 27 (74)	7 / 8 (88)
Week 36	6 / 8 (75)	6 / 7 (86)	8 / 12 (67)	20 / 27 (74)	7 / 8 (88)
Week 40	6 / 8 (75)	5 / 7 (71)	7 / 12 (58)	18 / 27 (67)	6 / 8 (75)
Week 48	6 / 8 (75)	6 / 7 (86)	9 / 12 (75)	21 / 27 (78)	6 / 8 (75)
Week 60	6 / 8 (75)	4 / 7 (57)	8 / 12 (67)	18 / 27 (67)	7 / 8 (88)
Week 72	5 / 8 (63)	5 / 7 (71)	9 / 12 (75)	19 / 27 (70)	7 / 8 (88)
Week 84	6 / 8 (75)	5 / 7 (71)	9 / 12 (75)	20 / 27 (74)	7 / 8 (88)
Week 96	4 / 8 (50)	5 / 7 (71)	8 / 12 (67)	17 / 27 (63)	7 / 8 (88)
Week 108	5 / 8 (63)	5 / 7 (71)	7 / 12 (58)	17 / 27 (63)	
Week 120	4 / 8 (50)	5 / 7 (71)	7 / 12 (58)	16 / 27 (59)	
Week 132	5 / 8 (63)	5 / 7 (71)	7 / 12 (58)	17 / 27 (63)	
Week 144	5 / 8 (63)	4 / 7 (57)	7 / 12 (58)	16 / 27 (59)	

### Plasma HIV-1 RNA Response over Time

The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL using MSDF analysis for the ITT-E Population increased steeply in all CAB treatment groups from Baseline to Week 4, then tended to plateau starting at Week 8 onward. There was a slight decline between Week 24 and Week 36, but in general subjects maintained suppression through the primary analysis performed at Week 48. The advantage in virologic response for subjects treated with CAB was sustained for an additional 72 weeks following discontinuation of their background NRTIs and switch to the two-drug maintenance regimen (CAB plus RPV). All CAB treatment groups after switch to the sponsor selected CAB 30 mg tablet for the open label period of the study continued to show good response at Week 144.

**Table 5** Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL by Visit - Snapshot (MSDF) Analysis (ITT-E Population)

Visit	CAB 10 mg N=60 n (%)	CAB 30 mg N=60 n (%)	CAB 60 mg N=61 n (%)	CAB Subtotal N=181 n (%)	EFV 600 mg N=62 n (%)
Baseline	0	0	0	0	0
Week 2	29 (48)	30 (50)	31 (51)	90 (50)	8 (13)
Week 4	48 (80)	47 (78)	43 (70)	138 (76)	15 (24)
Week 8	54 (90)	50 (83)	53 (87)	157 (87)	30 (48)
Week 12	53 (88)	45 (75)	50 (82)	148 (82)	38 (61)
Week 16	54 (90)	50 (83)	53 (87)	157 (87)	46 (74)
Week 24	52 (87)	51 (85)	53 (87)	156 (86)	46 (74)
Week 26	47 (78)	45 (75)	52 (85)	144 (80)	41 (66)
Week 28	51 (85)	47 (78)	52 (85)	150 (83)	43 (69)
Week 32	50 (83)	48 (80)	53 (87)	151 (83)	43 (69)
Week 36	51 (85)	49 (82)	52 (85)	152 (84)	44 (71)
Week 40	50 (83)	49 (82)	52 (85)	151 (83)	42 (68)
Week 48	48 (80)	48 (80)	53 (87)	149 (82)	44 (71)
Week 60	47 (78)	44 (73)	52 (85)	143 (79)	42 (68)
Week 72	43 (72)	44 (73)	52 (85)	139 (77)	42 (68)
Week 84	43 (72)	45 (75)	52 (85)	140 (77)	42 (68)
Week 96	41 (68)	45 (75)	51 (84)	137 (76)	39 (63)
Week 108	41 (68)	43 (72)	49 (80)	133 (73)	
Week 120	39 (65)	44 (73)	49 (80)	132 (73)	
Week 132	37 (62)	42 (70)	49 (80)	128 (71)	
Week 144	35 (58)	40 (67)	47 (77)	122 (67)	

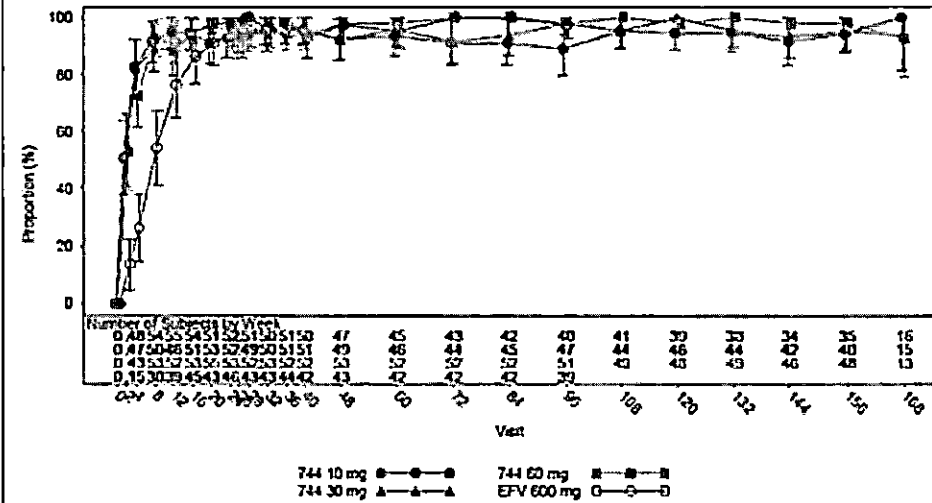
The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL using the observed case (OC) analysis for the ITT-E Population also demonstrated a more rapid response for subjects on the CAB treatment arms through Week 12. By Week 16, the majority (>85%) of subjects across all treatment arms remaining on study were suppressed (HIV-1 RNA <50 c/mL) with a high response rate persisting through Week 144.



**Table 6 Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL by Visit - OC Analysis (ITT-E Population)**

Act Rel. Time	CAB 10 mg N=60 n/N (%)	CAB 30 mg N=60 n/N (%)	CAB 60 mg N=61 n/N (%)	CAB Subtotal N=181 n/N (%)	EFV 600 mg N=62 n/N (%)
Baseline	0 / 60	0 / 60	0 / 61	0 / 181	0 / 62
Week 2	29 / 57 (51)	30 / 56 (54)	31 / 59 (53)	90 / 172 (52)	8 / 59 (14)
Week 4	48 / 58 (83)	47 / 57 (82)	43 / 59 (73)	138 / 174 (79)	15 / 57 (26)
Week 8	54 / 59 (92)	50 / 56 (89)	53 / 57 (93)	157 / 172 (91)	30 / 55 (55)
Week 12	55 / 58 (95)	46 / 52 (88)	52 / 57 (91)	153 / 167 (92)	39 / 51 (76)
Week 16	54 / 57 (95)	51 / 54 (94)	53 / 57 (93)	158 / 168 (94)	45 / 52 (87)
Week 20	51 / 56 (91)	53 / 54 (98)	55 / 56 (98)	159 / 166 (96)	43 / 47 (91)
Week 24	52 / 56 (93)	52 / 53 (98)	53 / 56 (95)	157 / 165 (95)	46 / 48 (96)
Week 26	47 / 48 (98)	47 / 50 (94)	52 / 53 (98)	146 / 151 (97)	41 / 44 (93)
Week 28	51 / 51 (100)	49 / 52 (94)	52 / 52 (100)	152 / 155 (98)	43 / 45 (96)
Week 32	50 / 52 (96)	50 / 53 (94)	53 / 55 (96)	153 / 160 (96)	43 / 45 (96)
Week 36	51 / 52 (98)	51 / 53 (96)	52 / 55 (95)	154 / 160 (96)	44 / 45 (98)
Week 40	50 / 52 (96)	51 / 53 (96)	52 / 55 (95)	153 / 160 (96)	42 / 45 (93)
Week 48	47 / 51 (92)	49 / 53 (92)	53 / 54 (98)	149 / 158 (94)	43 / 44 (98)
Week 60	45 / 48 (94)	46 / 48 (96)	52 / 53 (98)	143 / 149 (96)	42 / 44 (95)
Week 72	43 / 47 (91)	44 / 48 (92)	52 / 52 (100)	139 / 147 (95)	42 / 42 (100)
Week 84	42 / 46 (91)	45 / 48 (94)	52 / 52 (100)	139 / 146 (95)	42 / 42 (100)
Week 96	40 / 45 (89)	47 / 48 (98)	51 / 52 (98)	138 / 145 (95)	39 / 40 (98)
Week 108	41 / 43 (95)	44 / 46 (96)	49 / 49 (100)	134 / 138 (97)	
Week 120	39 / 41 (95)	46 / 46 (100)	48 / 49 (98)	133 / 136 (98)	
Week 132	38 / 40 (95)	44 / 46 (96)	49 / 49 (100)	131 / 135 (97)	
Week 144	34 / 37 (92)	42 / 45 (93)	46 / 47 (98)	122 / 129 (95)	

Figure 2 Proportion of Subjects with HIV-1 RNA <50 c/mL (OC Analysis; ITT-E Population)



Note: Number of subjects at week 2 were 57, 56, 59, and 59, respectively. Number of subjects at week 26 were 48, 50, 53, and 44, respectively.

### CD4+ Cell Count Change from Baseline-(ITT-E)

The median increase in CD4+ cell count from Baseline was 185.0 cells/ $\mu$ L (IQR 95.0–270.0) in the CAB groups by Week 24. After 24 weeks of maintenance therapy (Week 48), the median increase in CD4+ cell count from Baseline was 219.0 cells/ $\mu$ L (141.0–343.0) for subjects on the CAB arms. By Week 96, the median increase in CD4+ cell count from Baseline was 259.5 cells/ $\mu$ L (137.0–355.0) for subjects receiving CAB. By Week 144, the median increase in CD4+ cell count from Baseline was 299 cells/ $\mu$ L (151.0–465.5) in the remaining CAB groups.

**Table 7 Summary of Baseline Absolute Value and Change from Baseline in CD4+ Cell Count (cells/mm<sup>3</sup>) by Visit (ITT-E Population)**

Visit	CAB 10 mg N=60	CAB 30 mg N=60	CAB 60 mg N=61	CAB Subgroup N=181	EFV 600 mg N=62
<b>Baseline</b>	<b>N=60</b>	<b>N=60</b>	<b>N=61</b>	<b>N=181</b>	<b>N=62</b>
Mean (SD)	445.5 (155.60)	444.9 (190.98)	459.0 (170.64)	449.8 (172.16)	456.5 (196.11)
Median~ (IQR)	416.0 ~(342.0, 541.0)	404.0 ~(319.0, 550.5)	420.0 ~(343.0, 548.0)	412.0 ~(333.0, 548.0)	416.5 ~(304.0, 651.0)
<b>Week 2</b>	<b>N=57</b>	<b>N=56</b>	<b>N=59</b>	<b>N=172</b>	<b>N=59</b>
Mean (SD)	92.6 (112.44)	79.5 (118.15)	91.7 (127.92)	88.0 (119.23)	24.8 (138.47)
Median~ (IQR)	90.0 ~(31.0, 146.0)	101.5 ~(-17.5, 150.5)	88.0 ~(10.0, 149.0)	89.0 ~(10.5, 149.5)	26.0 ~(-35.0, 83.0)
<b>Week 4</b>	<b>N=58</b>	<b>N=57</b>	<b>N=59</b>	<b>N=174</b>	<b>N=57</b>
Mean (SD)	136.4 (157.36)	76.9 (107.01)	88.2 (110.01)	100.6 (128.81)	46.0 (106.35)
Median~ (IQR)	113.0 ~(59.0, 173.0)	77.0 ~(14.0, 145.0)	93.0 ~(25.0, 151.0)	92.5 ~(24.0, 151.0)	48.0 ~(-3.0, 98.0)
<b>Week 8</b>	<b>N=58</b>	<b>N=56</b>	<b>N=57</b>	<b>N=171</b>	<b>N=55</b>
Mean (SD)	129.9 (123.47)	117.8 (132.19)	90.5 (148.25)	112.8 (135.20)	65.6 (120.25)
Median~ (IQR)	136.5 ~(59.0, 177.0)	120.5 ~(39.5, 198.0)	88.0 ~(4.0, 177.0)	123.0 ~(35.0, 178.0)	59.0 ~(22.0, 144.0)
<b>Week 12</b>	<b>N=58</b>	<b>N=53</b>	<b>N=57</b>	<b>N=168</b>	<b>N=51</b>
Mean (SD)	140.5 (142.86)	140.8 (165.02)	145.2 (142.24)	142.2 (149.11)	103.4 (125.39)
Median~ (IQR)	115.5 ~(40.0, 221.0)	153.0 ~(72.0, 207.0)	150.0 ~(64.0, 231.0)	146.5 ~(57.5, 223.5)	93.0 ~(21.0, 182.0)
<b>Week 16</b>	<b>57</b>	<b>54</b>	<b>57</b>	<b>168</b>	<b>52</b>
Mean (SD)	159.3 (115.36)	142.2 (145.64)	148.3 (131.81)	150.1 (130.66)	135.5 (153.48)
Median~ (IQR)	137.0 ~(78.0, 235.0)	157.0 ~(89.0, 228.0)	141.0 ~(73.0, 252.0)	140.5 ~(79.5, 236.5)	125.0 ~(48.0, 253.5)

Week 20	56	54	56	56	49
Mean (SD)	165.2 (146.90)	153.8 (150.40)	182.6 (142.18)	167.4 (146.08)	149.0 (117.44)
Median	172.5	163.5	185.0	169.0	160.0
(IQR)	~(49.0, 262.0)	~(84.0, 257.0)	~(71.0, 281.0)	~(73.0, 271.0)	~(70.0, 252.0)
Week 24	56	53	56	165	47
Mean (SD)	172.5 (112.04)	180.9 (161.43)	204.0 (166.78)	185.9 (148.26)	143.4 (145.18)
Median	158.0	196.0	182.5	185.0	159.0
(IQR)	~(83.5, 236.5)	~(88.0, 281.0)	~(104.0, 284.0)	~(95.0, 270.0)	~(43.0, 212.0)
Week 26	48	50	53	151	45
Mean (SD)	186.4 (153.99)	177.7 (146.84)	194.7 (149.66)	186.4 (149.29)	166.4 (145.11)
Median	172.0	152.0	167.0	165.0	174.0
(IQR)	~(74.5, 241.5)	~(104.0, 298.0)	~(97.0, 292.0)	~(97.0, 279.0)	~(45.0, 246.0)
Week 28	49	52	52	153	45
Mean (SD)	205.0 (164.91)	188.1 (132.08)	193.3 (154.43)	195.3 (149.97)	178.2 (150.25)
Median	203.0	192.0	154.5	183.0	175.0
(IQR)	~(116.0, 266.0)	~(95.5, 273.5)	~(96.0, 265.0)	~(103.0, 266.0)	~(115.0, 245.0)
Week 32	52	53	55	160	45
Mean (SD)	191.4 (151.79)	205.2 (145.53)	209.9 (157.56)	202.3 (151.03)	197.4 (170.48)
Median	177.0	215.0	190.0	201.0	186.0
(IQR)	~(110.5, 274.0)	~(139.0, 294.0)	~(89.0, 309.0)	~(113.0, 286.5)	~(82.0, 269.0)
Week 36	52	53	55	160	45
Mean (SD)	192.0 (165.97)	213.0 (144.89)	265.0 (169.42)	224.1 (162.50)	185.2 (152.91)
Median	189.0	219.0	269.0	223.5	181.0
(IQR)	~(82.0, 297.0)	~(121.0, 300.0)	~(136.0, 349.0)	~(118.5, 304.0)	~(77.0, 285.0)
Week 40	52	53	55	160	45
Mean (SD)	203.6 (171.74)	212.8 (180.38)	212.3 (114.67)	209.6 (156.79)	221.5 (188.99)
Median	189.0	206.0	197.0	195.0	204.0
(IQR)	~(89.0, 251.5)	~(92.0, 303.0)	~(118.0, 309.0)	~(109.0, 290.0)	~(63.0, 331.0)
Week 48	51	53	54	158	44
Mean (SD)	235.1 (179.89)	241.6 (182.90)	259.0 (154.21)	245.5 (171.81)	262.5 (201.33)
Median	203.0	235.0	240.0	219.0	216.0
(IQR)	~(126.0, 294.0)	~(131.0, 369.0)	~(164.0, 370.0)	~(141.0, 343.0)	~(133.5, 363.0)

<b>Week 60</b>	<b>48</b>	<b>47</b>	<b>53</b>	<b>148</b>	<b>44</b>
Mean (SD)	217.7 (152.92)	269.4 (188.34)	266.1 (156.03)	251.5 (166.56)	263.8 (181.15)
Median~	215.5	275.0	251.0	242.5	268.5
(IQR)	~(111.5, 303.0)	~(130.0, 398.0)	~(156.0, 371.0)	~(133.5, 363.5)	~(144.0, 363.0)
<b>Week 72</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>52</b>	<b>147</b>	<b>42</b>
Mean (SD)	232.0 (191.05)	201.4 (206.54)	254.0 (189.26)	229.8 (195.50)	257.1 (216.41)
Median~	181.0	208.5	221.5	205.0	208.5
(IQR)	~(90.0, 339.0)	~(94.0, 352.5)	~(160.5, 325.5)	~(117.0, 339.0)	~(94.0, 355.0)
<b>Week 84</b>	<b>46</b>	<b>48</b>	<b>52</b>	<b>146</b>	<b>42</b>
Mean (SD)	261.5 (171.65)	287.0 (207.10)	278.1 (166.11)	275.8 (181.27)	279.4 (191.30)
Median~	243.5	276.5	255.0	257.0	258.5
(IQR)	~(142.0, 389.0)	~(169.5, 410.5)	~(178.0, 353.0)	~(166.0, 389.0)	~(157.0, 395.0)
<b>Week 96</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>52</b>	<b>144</b>	<b>41</b>
Mean (SD)	269.4 (204.32)	267.5 (196.27)	286.2 (181.50)	274.8 (192.57)	281.7 (232.90)
Median~	236.5	249.5	271.5	259.5	289.0
(IQR)	~(135.0, 359.0)	~(118.0, 348.0)	~(150.5, 355.0)	~(137.0, 355.0)	~(158.0, 415.0)
<b>Week 108</b>	<b>43</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>138</b>	<b>0</b>
Mean (SD)	296.2 (215.21)	304.3 (195.30)	288.4 (184.61)	296.1 (196.75)	-
Median~	248.0	269.0	259.0	263.0	-
(IQR)	~(143.0, 398.0)	~(185.0, 442.0)	~(146.0, 412.0)	~(158.0, 415.0)	-
<b>Week 120</b>	<b>41</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>136</b>	<b>0</b>
Mean (SD)	266.1 (173.09)	279.3 (181.10)	307.2 (225.39)	285.4 (195.37)	-
Median~	263.0	250.5	276.0	264.0	-
(IQR)	~(177.0, 378.0)	~(184.0, 385.0)	~(155.0, 430.0)	~(175.5, 401.0)	-
<b>Week 132</b>	<b>40</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>135</b>	<b>0</b>
Mean (SD)	297.1 (167.59)	305.2 (184.98)	313.2 (168.30)	305.7 (172.78)	-
Median~	296.0	292.0	313.0	304.0	-
(IQR)	~(193.0, 440.0)	~(195.0, 402.0)	~(209.0, 382.0)	~(196.0, 402.0)	-
<b>Week 144</b>	<b>37</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>128</b>	<b>0</b>
Mean (SD)	330.7 (225.42)	308.9 (224.63)	322.4 (224.57)	320.0 (223.24)	-
Median~	302.0	273.0	327.5	299.0	-
(IQR)	~(169.0, 410.0)	~(146.0, 504.0)	~(144.0, 492.0)	~(151.0, 465.5)	-

Note: Baseline values are actual CD4+ Cell Count (cells/mm<sup>3</sup>) values.

## Virology

Three subjects met PDVF criteria during the Open Label Phase between Week 96 and Week 144: 2 subjects who were originally randomized to CAB 10 mg (Weeks 108 and 132) and 1 subject to 30 mg (Week 132). The 3 subjects are described below:

The 10 mg CAB + RPV subject that met the definition of PDVF (virologic rebound) at Week 108 had a V151V/I mutation (not a primary INI resistance mutation) with a 1.05-fold change to CAB. The subject had

385 c/mL HIV-1 RNA at Week 108. The confirmatory HIV-1 RNA was 772 c/mL HIV1 RNA.

The 10 mg CAB + RPV subject that met the definition of PDVF (virologic rebound) at Week 132 had treatment-emergent NNRTI mutations K101E and M230M/L with a 12-fold change to RPV. The subject had 836 c/mL HIV-1 RNA at Week 132. The confirmatory HIV-1 RNA was 1727 c/mL HIV-1 RNA.

The 30 mg CAB + RPV subject that met the definition of PDVF (virologic rebound) at Week 132 did not have any treatment-emergent mutations. The subject had 908 c/mL HIV-1 RNA at Week 132. The confirmatory HIV-1 RNA was 211 c/mL HIV-1 RNA.

## 21. Safety results

The data in this section address the secondary objective to evaluate the safety and tolerability of 10, 30, and 60 mg of CAB once daily in combination with 2 NRTIs through Week 24 and as part of a two-drug combination maintenance ART regimen with RPV, through Week 144. The results are from the first Phase IIb study administering oral CAB to antiretroviral naïve HIV-1 positive subjects. This study is currently ongoing; results presented here are through the cutoff date of 20March2016– date of database release.

A sensitivity analysis was conducted to exclude 11 subjects from 1 site due to suspected violations of GCP. Accordingly, this sensitivity analysis demonstrated that the data issues identified at this site had minimal to no impact to the key safety endpoint analyses.

### **Adverse Events**

There were no new trends/signals through Week 144 identified for subjects continuing in to the open label phase of the study. The most commonly reported AEs among subjects receiving CAB at Week 144 were upper respiratory tract infection (21%), diarrhea (11%), and

bronchitis (8%).

**Table 8 Summary of Common (>=3% Overall) Maintenance Treatment-Emergent Adverse Events by Overall Frequency (Safety Maintenance Population)**

Dictionary-Derived Term	CAB 10 mg N=52 n (%)	CAB 30 mg N=53 n (%)	CAB 60 mg N=55 n (%)	CAB Subtotal N=160 n (%)
Any event	38 (73)	49 (92)	50 (91)	137 (86)
Upper respiratory tract infection	9 (17)	13 (25)	12 (22)	34 (21)
Diarrhoea	5 (10)	7 (13)	5 (9)	17 (11)
Bronchitis	4 (8)	3 (6)	6 (11)	13 (8)
Fatigue	4 (8)	5 (9)	3 (5)	12 (8)
Depression	5 (10)	2 (4)	3 (5)	10 (6)
Back pain	3 (6)	2 (4)	4 (7)	9 (6)
Insomnia	3 (6)	2 (4)	5 (9)	10 (6)
Nasopharyngitis	2 (4)	4 (8)	2 (4)	8 (5)
Nausea	0	3 (6)	8 (15)	11 (7)
Syphilis	5 (10)	4 (8)	1 (2)	10 (6)
Gonorrhoea	4 (8)	4 (8)	3 (5)	11 (7)
Pharyngitis	4 (8)	2 (4)	3 (5)	9 (6)
Rash	1 (2)	6 (11)	2 (4)	9 (6)
Seasonal allergy	1 (2)	3 (6)	4 (7)	8 (5)
Cough	3 (6)	2 (4)	1 (2)	6 (4)
Lymphadenopathy	2 (4)	1 (2)	4 (7)	7 (4)
Anogenital warts	2 (4)	1 (2)	4 (7)	7 (4)
Folliculitis	1 (2)	2 (4)	3 (5)	6 (4)
Headache	2 (4)	3 (6)	2 (4)	7 (4)

Note: Common adverse events are those with >=3% overall incidence.

### Drug-Related AEs

At Week 144, the most frequent drug-related AEs, as assessed by the investigator, that occurred in the CAB treatment group were headache, nausea and abnormal dreams, all at 3%.

**Table 9 Summary of Maintenance Treatment-Emergent Drug-Related Adverse Events (>=3% in any arm) by Overall Frequency (Safety Maintenance Population)**

Preferred Term	CAB 10 mg N=52 n (%)	CAB 30 mg N=53 n (%)	CAB 60 mg N=55 n (%)	CAB Subtotal N=160 n (%)
Any event	8 (15)	12 (23)	10 (18)	30 (19)
Headache	2 (4)	2 (4)	1 (2)	5 (3)
Nausea	0	0	4 (7)	4 (3)
Abnormal dreams	1 (2)	0	3 (5)	4 (3)
Fatigue	0	2 (4)	0	2 (1)
Depression	1 (2)	0	2 (4)	3 (2)
Diarrhoea	0	2 (4)	0	2 (1)
Memory impairment	0	2 (4)	0	2 (1)

**AEs Leading to Withdrawal of Investigational Product**

The proportion of AEs leading to withdrawal through Week 144 was low across all CAB arms (3% of all patients). All individually reported AE preferred terms resulting in withdrawal had an incidence of 1 subject in any arm.



**Table 10 Summary of Maintenance Treatment Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal/Permanent Discontinuation of Investigational Product (Safety Maintenance Population)**

System Organ Class Preferred Term	CAB 10 mg N=52 n (%)	CAB 30 mg N=53 n (%)	CAB 60 mg N=55 n (%)	CAB Subtotal N=160 n (%)
Any event	1 (2)	2 (4)	1 (2)	4 (3)
<b>Psychiatric disorders</b>				
Any event	0	0	1 (2)	1 (<1)
Anxiety disorder	0	0	1 (2)	1 (<1)
<b>Investigations</b>				
Any event	1 (2)	0	0	1 (<1)
Electrocardiogram abnormal	1 (2)	0	0	1 (<1)
Transaminases increased	0	0	0	0
<b>Infections and infestations</b>				
Any event	0	1 (2)	0	1 (<1)
Acute hepatitis C	0	1 (2)	0	1 (<1)
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>				
Any event	0	1 (2)	0	1 (<1)
Burkitt's lymphoma	0	1 (2)	0	1 (<1)

**Serious Adverse Events**

Post-Baseline through Week 144, 15 (9%) of CAB subjects reported a SAE. None of these events were considered drug-related.

**Table 11 Summary of Serious Maintenance Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class (Safety Maintenance Population)**

System Organ Class Preferred Term	CAB 10 mg N=52 n (%)	CAB 30 mg N=53 n (%)	CAB 60 mg N=55 n (%)	CAB Subtotal N=160 n (%)
<b>ANY EVENT</b>	5 (10)	5 (9)	5 (9)	15 (9)
<b>Infections and infestations</b>				
Any event	2 (4)	2 (4)	3 (5)	7 (4)
Cellulitis	1 (2)	0	0	1 (<1)
Pneumonia	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
Shigella infection	1 (2)	0	0	1 (<1)
Abscess	0	0	1 (2)	1 (<1)
Abscess intestinal	0	0	1 (2)	1 (<1)
Appendiceal abscess	0	0	1 (2)	1 (<1)
Appendicitis	0	0	1 (2)	1 (<1)
Osteomyelitis	0	0	1 (2)	1 (<1)
Sepsis	1 (2)	0	0	1 (<1)
Staphylococcal infection	1 (2)	0	0	1 (<1)
Viral infection	0	1 (2)	0	1 (<1)
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Any event	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)
Colitis	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
Enteritis	0	0	1 (2)	1 (<1)
Gastrointestinal hemorrhage	0	0	0	0
<b>Psychiatric disorders</b>				
Any event	1 (2)	0	2 (4)	3 (2)
Mania	0	0	1 (2)	1 (<1)
Substance-induced psychotic disorder	0	0	1 (2)	1 (<1)
Suicidal ideation	1 (2)	0	0	1 (<1)
<b>Cardiac disorders</b>				
Any event	1 (2)	0	0	1 (<1)
Atrial flutter	1 (2)	0	0	1 (<1)
<b>General disorders and administration site conditions</b>				
Any event	0	1 (2)	0	1 (<1)
Chest pain	0	1 (2)	0	1 (<1)
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>				
Any event	0	1 (2)	0	1 (<1)
Burkitt's lymphoma	0	1 (2)	0	1 (<1)
<b>Nervous system disorders</b>				
Any event	0	1 (2)	0	1 (<1)
Headache	0	1 (2)	0	1 (<1)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>				
Any event	0	1 (2)	0	1 (<1)
Pulmonary embolism	0	1 (2)	0	1 (<1)

**Deaths**

No deaths had occurred in this study at the time of the Week 144 analysis.

**Suspected Abacavir Hypersensitivity**

There were no suspected abacavir hypersensitivity reactions reported in this study at the time of this analysis.

**Clinical Laboratory Evaluations**

Clinical chemistry laboratory parameters of special interest were defined prior to the start of the study as those of specific clinical relevance to the study (ALT, aspartate aminotransferase [AST], Creatine Kinase, Creatinine, Total Bilirubin and Total Neutrophils). The rate of any grade lab abnormality of special interests was 53% in the CAB subjects. This was driven by a higher rate of Grade 1 and Grade 2 abnormalities. Grade 1 to Grade 4 ALT, AST and Creatine Kinase occurred at a frequency of, 17%, 17% and 19%, respectively.

**Table 12 Summary of Maximum Maintenance Treatment Emergent Laboratory Toxicities Parameters of Special Interests (Safety Maintenance Population)**

	CAB 10 mg N=52 n (%)	CAB 30 mg N=53 n (%)	CAB 60 mg N=55 n (%)	CAB Subtotal N=160 n (%)
<b>ALL PARAMETERS</b>				
Grades 1 to 4	27 (52)	24 (45)	33 (60)	84 (53)
Grades 2 to 4	10 (19)	13 (25)	14 (25)	37 (23)
Grades 3 to 4	7 (13)	6 (11)	4 (7)	17 (11)
Grade 1	17 (33)	11 (21)	19 (35)	47 (29)
Grade 2	3 (6)	7 (13)	10 (18)	20 (13)
Grade 3	3 (6)	2 (4)	1 (2)	6 (4)
Grade 4	4 (8)	4 (8)	3 (5)	11 (7)
<b>Alanine Amino Transferase (IU/L)</b>				
Grades 1 to 4	7 (13)	12 (23)	8 (15)	27 (17)
Grades 2 to 4	2 (4)	4 (8)	1 (2)	7 (4)
Grades 3 to 4	0	1 (2)	0	1 (<1)
Grade 1	5 (10)	8 (15)	7 (13)	20 (13)
Grade 2	2 (4)	3 (6)	1 (2)	6 (4)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	1 (2)	0	1 (<1)
<b>Aspartate Amino Transferase (IU/L)</b>				
Grades 1 to 4	7 (13)	12 (23)	8 (15)	27 (17)
Grades 2 to 4	4 (8)	6 (11)	3 (5)	13 (8)
Grades 3 to 4	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
Grade 1	3 (6)	6 (11)	5 (9)	14 (9)
Grade 2	3 (6)	5 (9)	3 (5)	11 (7)
Grade 3	1 (2)	0	0	1 (<1)
Grade 4	0	1 (2)	0	1 (<1)

<b>Creatine Kinase (IU/L)</b>				
Grades 1 to 4	11 (21)	6 (11)	14 (25)	31 (19)
Grades 2 to 4	5 (10)	5 (9)	7 (13)	17 (11)
Grades 3 to 4	5 (10)	4 (8)	3 (5)	12 (8)
Grade 1	6 (12)	1 (2)	7 (13)	14 (9)
Grade 2	0	1 (2)	4 (7)	5 (3)
Grade 3	2 (4)	2 (4)	2 (4)	6 (4)
Grade 4	3 (6)	2 (4)	1 (2)	6 (4)
<b>Creatinine (UMOL/L)</b>				
Grades 1 to 4	0	0	1 (2)	1 (<1)
Grades 2 to 4	0	0	0	0
Grades 3 to 4	0	0	0	0
Grade 1	0	0	1 (2)	1 (<1)
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
<b>Total Bilirubin (UMOL/L)</b>				
Grades 1 to 4	7 (13)	3 (6)	8 (15)	18 (11)
Grades 2 to 4	1 (2)	2 (4)	2 (4)	5 (3)
Grades 3 to 4	0	0	0	0
Grade 1	6 (12)	1 (2)	6 (11)	13 (8)
Grade 2	1 (2)	2 (4)	2 (4)	5 (3)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
<b>Total Neutrophils (Total ANC - Total Absolute Neutrophil Count) (GVL)</b>				
Grades 1 to 4	6 (12)	5 (9)	8 (15)	19 (12)
Grades 2 to 4	2 (4)	2 (4)	4 (7)	8 (5)
Grades 3 to 4	2 (4)	1 (2)	1 (2)	4 (3)
Grade 1	4 (8)	3 (6)	4 (7)	11 (7)
Grade 2	0	1 (2)	3 (5)	4 (3)
Grade 3	1 (2)	0	0	1 (<1)
Grade 4	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)

Note: Lipid parameters only summarised on fasting data.

Note: This table summarizes the maximum grade seen during the maintenance phase of the study that was higher than the grade the subject had when they entered the maintenance phase at Week 24.

### Urinalysis

There were no clinically significant trends in urinalysis results between CAB arms and EFV or between CAB dosing arms.

### Electrocardiograms (ECG)

ECGs were collected at Baseline, Day 1 and Weeks 2, 4, 12, 24, 26, 28,

36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132 and 144. Most subjects had a change from Baseline in QTcB or QTcF  $\leq 30$  msec. Four CAB subjects had an isolated ECG on study with a QTcB or QTcF change from Baseline  $>60$  msec. None of the observed QTc changes were subsequently confirmed by triplicate ECG and no subject discontinued therapy as a result of a change in QTc intervals.

**Table 13 Summary of Change from Baseline in QTc Values (Safety Population)**

	CAB 10 mg N=60 n (%)	CAB 30 mg N=60 n (%)	CAB 60 mg N=61 n (%)	CAB Subtotal N=181 n (%)
<b>Maximum On-treatment change QTcB (msec)</b>				
n	42	50	44	136
$\leq 30$	30 (71)	34 (68)	31 (70)	95 (70)
$>30$ to $\leq 60$	10 (24)	15 (30)	12 (27)	37 (27)
$>60$	2 (5)	1 (2)	1 (2)	4 (3)
<b>Maximum On-treatment change QTcF (msec)</b>				
N	42	50	44	136
$\leq 30$	37 (88)	41 (82)	32 (73)	110 (81)
$>30$ to $\leq 60$	3 (7)	8 (16)	11 (25)	22 (16)
$>60$	2 (5)	1 (2)	1 (2)	4 (3)

### Vital Signs


Vital signs were assessed at Day 1, Weeks 2, 4, 12, 24, 26, 28, 36 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, and 144. No significant patterns of changes in vital signs were identified in any treatment group.

### Pregnancies

No pregnancies have occurred prior to this analysis.

### 22. Conclusion (summary)

- Based on the ITT-ME population, CAB plus RPV demonstrated durable virologic suppression through 144 weeks of treatment. Subjects who entered the Open Label phase and switched to CAB 30 mg oral continued to remain virologically suppressed, with few

	<p>non-virologic discontinuations or virologic failures.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall CAB + RPV has been well tolerated, with few AEs leading to withdrawal, none drug related.</li> <li>• These data support the selection of CAB 30 mg + RPV 25 mg for future use to support long acting (LA) therapy as either an oral lead-in and/or bridging supply.</li> <li>• The results continue to support the evaluation of all-injectable regimens of CAB LA + RPV LA as maintenance therapy.</li> </ul>
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

*{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }*

**Звіт про клінічне випробування - 24**  
**Код випробування - LA116482: Тиждень 144**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	BiiB Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія  <b>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження діапазону доз перорального препарату GSK1265744 у комбінації з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази для індукції вірусологічної супресії ВІЛ-1 з подальшою оцінкою підтримання вірусологічної супресії при застосуванні перорального препарату GSK1265744 у комбінації з пероральним рилпівірином (RPV) у ВІЛ-1-інфікованих дорослих суб'єктів, які отримують антиретровірусну терапію, - результати 144 тижня, дослідження LA116482.  Інші проміжні звіти, пов'язані з цим дослідженням, перераховані нижче, LA116482 Звіт за 24 тиждень: (Номер документа GSK 2013N168724_00) LA116482 Звіт за 48 тиждень: (Номер документа GSK 2013N180642_00) LA116482 Звіт за 96 тиждень: (Номер документа GSK 2014N216014_00)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2b
7. Період клінічного випробування	з [06 серпня 2012] – [18 грудня 2015]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США, Канада



9. Кількість досліджуваних	заплановано: 200 фактична кількість суб'єктів дослідження: 244
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Підібрати дозу каботегравіру (СAB, GSK1265744) для подальшої оцінки в рамках комбінованої антиретровірусної терапії (ART) двома препаратами з RPV протягом 24 тижнів, після 24-тижневого індукційного періоду прийому СAB з 2-нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (NRTI), у пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), які не приймали антиретровірусних препаратів.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <p>Загальні вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку, ефективність та переносимість 10, 30 та 60 мг СAB один раз на добу у комбінації з 2 NRTI та у складі комбінованої схеми ART з двох препаратів з RPV, порівняно з ефавіренцом (EFV), до 96-го тижня;</li> <li>• Оцінити вплив 10, 30 та 60 мг СAB на окремі вірусологічні та імунологічні маркери ВІЛ-інфекції протягом 96 тижнів.</li> </ul> <p>Індукційна фаза - конкретні вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Підібрати та підтвердити дозу СAB у комбінації з 2 NRTI до 24-го тижня для індукції вірусологічної супресії;</li> <li>• Оцінити протівірусну активність, безпеку та переносимість 10, 30 та 60 мг СAB один раз на добу порівняно з EFV у комбінації з 2 NRTI до 24-го тижня;</li> <li>• Охарактеризувати фармакокінетичні (РК) параметри СAB та дослідити взаємозв'язок "експозиція-відповідь" (наприклад, взаємозв'язок між експозицією СAB у плазмі крові на 2-му та 12-му тижнях та вірусологічною відповіддю або виникненням побічних реакцій (ПР) до 24-го тижня);</li> </ul>

- Оцінити розвиток резистентності вірусу до САВ та інших досліджуваних АРТ у суб'єктів з вірусологічною невдачею до 24-го тижня;
- Оцінити вплив різних демографічних факторів та прихильності до лікування на параметри «експозиція-відповідь» САВ до 24-го тижня.

Етап технічного обслуговування - конкретні вторинні цілі:

- Оцінити здатність схеми АРТ з 2 препаратів, що складається з САВ плюс RPV, підтримувати вірусологічну супресію до 96-го тижня у пацієнтів, які досягли рівня рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл на 24-му тижні індукційної фази на тлі АРТ з подвійним NRTI;
- Оцінити вплив 10, 30 та 60 мг САВ та RPV на окремі вірусологічні та імунологічні маркери ВІЛ-1 інфекції з 24-го по 96-й тиждень;
- Оцінити безпеку та переносимість 10, 30 та 60 мг САВ та RPV з 24-го по 96-й тиждень;
- Охарактеризувати параметри РК САВ та RPV та дослідити взаємозв'язок між експозицією та відповіддю (наприклад, взаємозв'язок між експозицією САВ та RPV у плазмі крові на 26-му та 36-му тижнях та вірусологічною відповіддю або виникненням ПР з 24-го по 96-й тиждень);
- Оцінити розвиток резистентності вірусу до САВ та RPV у суб'єктів з вірусологічною невдачею з 24-го по 96-й тиждень;

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити вплив різних демографічних факторів та прихильності до лікування на параметри "експозиція-відповідь" САВ та RPV з 24-го по 96-й тиждень.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження фази 2b за участю ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів, які не отримували ART, складалося з 2 частин: індукційної фази та фази підтримуючої терапії. Індукційна фаза складалася з 24-тижневої оцінки діапазону доз САВ у сліпих дозах 10 мг, 30 мг та 60 мг один раз на добу та сучасної контрольної групи відкритого препарату EFV 600 мг один раз на добу. Фоновим подвійним NRTI для всіх рубрик були таблетки абакавір/ламівудин (ABC/3TC) або тенофовір/емтрицитабін (TDF/FTC) у фіксованій дозі (FDC), на вибір дослідника. Рандомізація була стратифікована шляхом скринінгу вірусного навантаження та вибору фонові NRTI. САВ у сліпих дозах один раз на добу в комбінації з фоновими NRTI оцінювали на основі противірусної активності, безпеки та РК впродовж 24 тижнів. Суб'єкти, рандомізовані до групи, що містила САВ, які успішно завершили 24 тижні дослідження та продемонстрували вірусологічну супресію (визначену як РНК ВІЛ-1 у плазмі крові &lt;50 кл/мл до 24 тижня, без ознак вірусологічного відновлення), були включені до фази підтримуючої терапії цього дослідження. Під час фази підтримуючої терапії фонові NRTI відмінюються, а схема ART спрощується до рандомізованої дози САВ у комбінації з RPV 25 мг один раз на добу протягом додаткових 72 тижнів. Під час фази підтримуючої терапії оцінювали здатність цієї схеми ART з 2 препаратів підтримувати вірусологічну супресію протягом 48-го, 72-го та 96-го тижнів. Учасники, рандомізовані в групу EFV, продовжували приймати рандомізовану схему лікування до 96-го тижня, після чого їх буде виключено з дослідження. На 96-му тижні всі учасники, рандомізовані на схему, що містить GSK1265744, і які успішно завершили 96 тижнів лікування, продовжують отримувати доступ до САВ (у вибраній спонсором дозі 30 мг) і RPV 25 мг в рамках відкритої фази.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основними критеріями включення були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ВІЛ-1-інфіковані особи віком <math>\geq 18</math> років;</li> </ul>

- ВІЛ-1 інфекція задокументована за допомогою скринінгу РНК ВІЛ-1 плазми  $\geq 1000$  с/мл;
- Кількість CD4+ клітин  $\geq 200$  клітин/мм<sup>3</sup> (або вище відповідно до місцевих рекомендацій);
- Не отримували ART, тобто мали  $\leq 10$  днів попередньої терапії будь-яким антиретровірусним препаратом після встановлення діагнозу ВІЛ-1 (будь-яка попередня терапія інгібітором ВІЛ-інтегрази або нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази була виключена).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Досліджуваний продукт	Міцність та упаковка	Номери серій
СAB	Таблетки по 10 мг, по 34 таблетки у флаконі	121363627, 122365380, 122369296, 132376804
СAB	Таблетки по 30 мг, по 34 таблетки у флаконі	121363628, 122365367, 122366285, 122369992, 132372541, 132375537, 132378667, 142385023, 142386126
RPV	Таблетки по 25 мг, по 30 таблетки у флаконі	BLL0E00, DLC5401, DHL5603, EFL0J01

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Досліджуваний продукт	Міцність та упаковка	Номери серій
СAB Плацебо для порівняння (PTM)	PTM СAB; 34 таблетки у флаконі	121363629,  122367705, 132377466, 132371244
EFV	Таблетки по 600 мг, по 30 таблетки у флаконі	2B72627, 2J70625, 3C81876, 3J77954

15. Супутня терапія

Дозволені препарати: Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні)

повинні були призначатися тільки за медичними показаннями під час дослідження. Заохочувалася хіміопротекція ВІЛ-асоційованих станів, якщо це було доцільно, на розсуд суб'єкта та його лікаря. Всі супутні ліки, препарати крові та вакцини, прийняті під час дослідження, були зареєстровані в електронній картці пацієнта із зазначенням дат прийому.

Оскільки вакцини не проти ВІЛ можуть викликати тимчасове підвищення рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові, за необхідності вакцини вводилися під час або одразу після планового візиту, після того, як були взяті всі лабораторні аналізи. Це мінімізувало ризик неспецифічного підвищення рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі при наступному плановому обстеженні.

Антацидні препарати, що містять двовалентні катіони (наприклад, алюміній, кальцій і магній), слід приймати щонайменше за 4 години до або щонайменше за 4 години після прийому 744 і RPV, а H<sub>2</sub>-антагоністи слід приймати щонайменше за 12 годин до або щонайменше за 4 години після прийому 744 і RPV. Одночасний прийом полівітамінів був прийнятним.

Фонові антиретровірусні препарати не вважалися інтелектуальною власністю. Фонова антиретровірусна терапія, включаючи таблетки ABC/3TC та TDF/FTC, а також дозволені протоколом препарати для заміни NRTI у випадку лікування токсичності, була зареєстрована на сторінці «Супутня антиретровірусна терапія eCRF» в InForm.

16. Критерії оцінки ефективності

**Первинні:**

- Первинною кінцевою точкою є частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл на 48-му тижні на основі популяції Intent-to-Treat-Exposed (ITT-E) з використанням алгоритму Missing, Switch, or Discontinuation equals Failure (MSDF). Вибір дози ґрунтувався насамперед на протівірусній активності та переносимості в поєднанні з імунологічними показниками, безпекою, вірусологічною резистентністю та показниками РК.

**Вторинні:**

	<p><u>Загальні вторинні кінцеві точки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові &lt;400 та &lt;50 кл/мл з плином часу при відвідуванні за алгоритмом MSDF та Спостереження;</li> <li>• Абсолютні значення та зміна від початкового рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові за візитами;</li> <li>• Частота прогресування захворювання (ВІЛ-асоційовані стани, синдром набутого імунodefіциту [СНІД] та смерть);</li> <li>• Абсолютні значення та зміни від початкового рівня кількості CD4+ клітин за візитами;</li> <li>• Частота виникнення генотипічної та фенотипічної резистентності до САР, RРV та інших досліджуваних АRT у зв'язку з вірусологічними невдачами, визначеними протоколом;</li> <li>• Дотримання прихильності до лікування в рамках ІР на основі кількості таблеток під час візиту.</li> </ul> <p><u>Фаза індукції - конкретна вторинна кінцева точка:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 &lt;50 с/мл на 16-му та 24-му тижні на основі популяції ІТТ-Е з використанням алгоритму MSDF. Вибір дози для індукції ґрунтувався насамперед на протівірусній активності та переносимості у поєднанні з імунологічними показниками, показниками безпеки, вірусологічної резистентності та РК на 16-му тижні та підтверджувався на 24-му тижні.</li> </ul> <p><u>Етап обслуговування - конкретні вторинні кінцеві точки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 &lt;50 кл/мл з 24-го по 96-й тиждень за візитами для популяції пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію ( ME) (MSDF);</li> <li>• Частота виникнення ІР та лабораторних відхилень у період з 24-го по 96-й тиждень, популяція з підтримуючою безпекою.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<b>Вторинні:</b>

	<p>Етап обслуговування - конкретні вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Частота виникнення ПР та лабораторних відхилень у період з 24-го по 96-й тиждень, популяція з підтримуючою безпекою.</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розмір вибірки в 50 осіб у кожній групі був обраний таким чином, щоб забезпечити високу ймовірність того, що група з дійсно поганою відповіддю не буде відібрана для подальшого дослідження, водночас дозволяючи формально врахувати інші фактори при виборі дози, якщо ефективність буде подібною в різних групах лікування.</p> <p>Первинною кінцевою точкою ефективності була частота відповіді на 48-му тижні (частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові &lt;50 кл/мл). Критерії прийняття рішення про ефективність ґрунтувалися на спостережуваній різниці &gt;8% між групами дозування САВ (тобто різниця більше ніж у 4 респондентів у 50 осіб).</p> <p>При 50 суб'єктах у кожній групі та припускаючи, що справжня частота відповіді становила 85% та 75% відповідно у 2 групах лікування, ймовірність того, що буде обрано вищу дозу, становила щонайменше 55% (тобто спостережувана різниця у 2 групах лікування перевищувала 8%), тоді як ймовірність неправильного вибору нижчої дози становила &lt;1% (тобто спостережувана різниця у 2 групах лікування становила менше ніж -8%). Ймовірність того, що не вдасться зробити вибір між 2-ма дозами, становила 44% (тобто спостережувана різниця між 2-ма дозуваннями становила б від -8% до 8%).</p> <p>Популяція ІТТ-Е була основною популяцією, яка використовувалася для аналізу ефективності. Популяція ІТТ-Е складається з усіх рандомізованих суб'єктів, які отримали принаймні 1 дозу ІП. Суб'єкти аналізувалися відповідно до рандомізованого лікування незалежно від того, яке лікування вони фактично отримували.</p> <p>Популяція ІТТ, що отримувала підтримувальну терапію (ІТТ-Maintenance Exposed, ІТТ-МЕ), складається з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу ІР під час фази підтримувальної терапії дослідження. Суб'єкти аналізувалися відповідно до рандомізованого лікування незалежно від того, яке лікування вони фактично отримували. Популяція ІТТ-МЕ була вторинною популяцією для деяких аналізів</p>

ефективності.

Популяція «За протоколом» (PP) складається з суб'єктів популяції ІТТ-Е, за винятком основних порушників протоколу. Популяція ПП була вторинною популяцією для цілей ефективності. Популяція PP могла бути використана лише для допоміжного аналізу порівнянь первинних кінцевих точок. Такий допоміжний аналіз не проводитиметься, якщо популяція PP становить понад 95% від популяції ІТТ-Е.

Популяція обслуговування за протоколом (PP-М) складається з суб'єктів популяції ІТТ-МЕ, за винятком основних порушників протоколу. Популяція PP-М була вторинною для цілей ефективності.

Популяція безпеки була основною популяцією, яка використовувалася для аналізу безпеки. Безпечна популяція складається з усіх рандомізованих суб'єктів, які зазнали впливу ІР, за винятком суб'єктів, які мають задокументовані докази того, що вони не споживали жодної кількості ІР. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до фактично отриманого лікування. Суб'єкти не були виключені з цієї популяції в результаті зміни фонового режиму.

Популяція підтримуючої безпеки складається з усіх рандомізованих суб'єктів, які зазнали впливу ІР під час підтримуючої фази дослідження, за винятком будь-яких суб'єктів, які мають задокументовані докази того, що вони не вживали жодної кількості ІР під час підтримуючої фази дослідження. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до фактично отриманого лікування. Суб'єкти не були виключені з цієї популяції в результаті зміни фонового режиму. Популяція безпеки технічного обслуговування була додатковою популяцією для аналізу безпеки.

Узагальнена популяція РК включає всіх суб'єктів, які отримували САВ або RPV, мали інтенсивний та/або обмежений/рідкий відбір зразків РК під час дослідження та надали дані про концентрацію САВ або RPV у плазмі крові, які можна було оцінити. Суб'єкти з цієї популяції були включені до списків.

Проведений аналіз ефективності включав узагальнення частки суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл на 48-му та 96-му тижнях з використанням алгоритму «Знімок і спостереження». Також були проведені



додаткові узагальнення за стратифікаційними підгрупами.

Інші проведені аналізи ефективності включали узагальнення частки пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові  $<400$  кл/мл на 48-му та 96-му тижнях, абсолютних значень та змін від початкового рівня кількості CD4+ та РНК ВІЛ-1 з часом, а також частоти прогресування захворювання (ВІЛ-асоційованих станів, СНДу та смерті).

Випадки вірусологічних невдач, визначених протоколом (PDVF), були підсумовані за візитами для кожної групи лікування. Було проведено аналіз генотипування та фенотипування вірусу, щоб дослідити взаємозв'язок між лікуванням препаратами САВ та EFV та еволюцією резистентності ВІЛ-1. Частота генотипічної та фенотипічної резистентності до інгібіторів інтегрази (INI), що виникла під час лікування, була підсумована за групами лікування.

Було узагальнено такі ПР загалом та за групами лікування: всі ПР, ПР, пов'язані з лікарським засобом, ПР за ступенем тяжкості, летальні та нелетальні серйозні побічні явища (СПЯ), а також ПР, що призводять до синдрому відміни препарату.

Підсумки СПЯ були підведені на терапії. Середні значення та зміни від вихідного рівня для лабораторних показників та показників життєдіяльності були підсумовані по групах лікування. Ступені лабораторної токсичності, що виникали під час лікування, також були підсумовані за групами лікування.

#### **Фармакокінетичні аналітичні методи:**

Для суб'єктів у групі інтенсивної терапії на 2-му тижні оцінювали такі параметри САВ РК: площа під кривою залежності концентрації препарату від часу від дози до кінця інтервалу дозування у рівноважному стані (AUC (0- $\tau$ )), максимальна концентрація препарату в плазмі (C<sub>max</sub>), концентрація препарату в плазмі до прийому (C<sub>0</sub>), концентрація в кінці інтервалу дозування (C<sub>τ</sub>), час, протягом якого спостерігалася C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), та уявний кліренс після перорального прийому (CL/F). САВ C<sub>0</sub> оцінювали на основі концентрацій перед дозою для всіх суб'єктів у популяції з розрідженою концентрацією РК, а також на 12-му, 26-му та 36-му тижнях популяції зі

зведеною концентрацією РК. RPV C0 оцінювали на основі концентрацій перед дозою для всіх суб'єктів у популяції з розрідженою концентрацією РК під час підтримуючої фази дослідження. Для кожної фази дослідження було створено індивідуальне середнє значення C0 (яке включає Cstd для групи інтенсивної РК).

Фармакокінетичні дані були представлені у графічній та/або табличній формі та узагальнені описово.

Були перераховані похідні параметри РК. Для всіх параметрів, окрім tmax, для кожної групи лікування були розраховані такі зведені статистики: медіана, максимум, мінімум, середнє арифметичне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації середнього арифметичного, середнє геометричне, коефіцієнт варіації середнього геометричного, 95% довірчий інтервал для середнього геометричного і стандартне відхилення логарифмічно перетворених даних. Для tmax були розраховані медіана, максимум, мінімум, середнє арифметичне та стандартне відхилення.

Параметри РК підсумовувалися за лікуванням, вихідним рівнем РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ( $\leq 100\ 000$ ,  $> 100\ 000$  кл/мл) та фоною подвійною НІЗТ (ABC/3ТС, TDF/FTC або інша), а також загальним показником.

Пропорційність дози параметрам САВ РК (Тиждень 2: AUC (0- $\tau$ ), Cmax, C0 і C $\tau$ ) оцінювали за допомогою степеневої моделі:  $y = \alpha \times \text{доза}^\beta$ .

Логарифмічно трансформований параметр РК індивідуального суб'єкта C0 з фази індукції порівнювали з фазою підтримуючої терапії для кожного лікування за допомогою моделі SAS PROC MIXED.

Розраховували кореляції та р-значення Пірсона між нормалізованими дозою параметрами САВ РК (AUC (0- $\tau$ ), Cmax, C0, індивідуальне середнє значення C0) та віком, вагою, зростом, індексом маси тіла, площею поверхні тіла (BSA), статтю та расою (афроамериканці vs. інші).

Аналіз PK/PD, включаючи аналіз «експозиція - протівірусна активність», «експозиція - імунологія» та «експозиція - токсичність», проводили з використанням кореляцій Пірсона.

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

**Короткі демографічні характеристики:**

Демографічна характеристика	CAV 10 мг N = 60	CAV 30 мг N = 60	CAV 60 мг N = 61	EFV 600 мг N = 62	Загалом N=243
<b>Вік (років), n(%)</b>					
Сер. знач.	34,0	34,4	36,2	35,6	35,1
СВ	9,91	10,24	10,15	12,30	10,68
Медіана	32,0	32,5	36,0	32,5	33,0
Мін.	19	20	19	18	18
Макс.	54	57	56	70	70
<b>Стать, n (%)</b>					
Жіноча	3(5)	2(3)	4(7)	1(2)	10(4)
Чоловіча	57(95)	58(97)	57(93)	61(98)	233(96)
<b>Етнічна приналежність, n (%)</b>					
Латиноамериканці/ латиноамериканці	9(15)	16(27)	14(23)	12(19)	51(21)
Не іспаномовні/ латиноамериканці	51(85)	44(73)	47(77)	50(81)	192(79)
<b>Раса, n (%)</b>					
Афро-американського/африканського походження	21(35)	17(28)	18(30)	20(32)	76(31)
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	0	0	2(3)	2(3)	4(2)
Азіатського походження Центральна / Південна Азія	1(2)	1(2)	1(2)	0	3(1)
Азійська - Японського/східноазійського походження	0	1(2)	2(3)	0	3(1)
Європеїдна раса	37(62)	39(65)	36(59)	39(63)	151(62)
Афро-американського/африканського походження та Азіатського походження та Білошкірі	0	0	1(2)	0	1(<1)
Африканські американці / африканське походження та корінні жителі Гавайських островів або інших тихоокеанських островів	0	0	1(2)	0	1(<1)
Афро-американського/африканського походження та Білошкірі	0	2(3)	0	0	2(<1)
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски, Білошкірі	1(2)	0	0	0	1(<1)
Азіатське походження та Білошкірі	0	0	0	1(2)	1(<1)

SD= стандартне відхилення

20. Результати ефективності

**Результати щодо ефективності**

### РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл на 144-му тижні

На 144-му тижні 58% (група САВ 10 мг), 67% (група САВ 30 мг) та 77% (група САВ 60 мг) пацієнтів, рандомізованих для перорального прийому САВ, підтримували вірусологічну супресію (ВІЛ-1 <50 кл/мл). На 96-му тижні всі учасники EFV були виключені з дослідження. Учасників, рандомізованих до 1 з 3 груп перорального прийому САВ, переводили на обрану спонсором схему САВ 30 мг + RPV 25 мг після того, як останній учасник завершував візит на 96-му тижні, і дослідження було незасліпленим. Перехід відбувся між 108-м і 120-м тижнями (Таблиця 2, Рисунок 1).

Таблиця 2 Частка (95% CI) пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл під час ключових візитів - аналіз моментальних знімків (MSDF) (популяція ІТТ-Е)

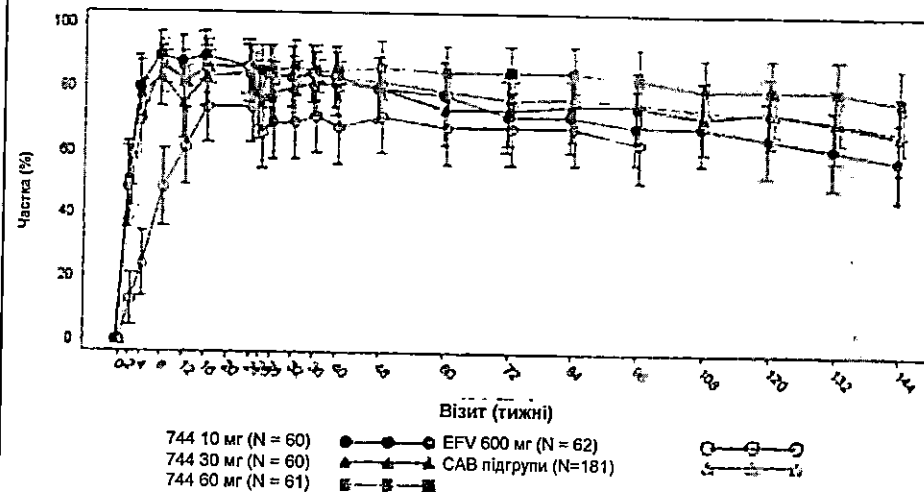
Візит		САВ	САВ	САВ	САВ	EFV
		10 мг N = 60	30 мг N = 60	60 мг N = 61	Проміжний підсумок N = 181	600 мг N = 62
Тиждень 16	n (%)	54(90)	50 (83)	53 (87)	157 (87)	46 (74)
	95%CI	(82, 98)	(74, 93)	(78, 95)	(82, 92)	(63, 85)
	Пропорційність					
Тиждень 24	n (%)	52(87)	51 (85)	53 (87)	156 (85)	46 (74)
	95%CI	(78, 95)	(76, 94)	(78, 95)	(81,91)	(63, 85)
	Пропорційність					
Тиждень 48	n (%)	48(80)	48 (80)	53 (87)	149 (82)	44(71)
	95%CI	(70, 90)	(70, 90)	(78, 95)	(77, 88)	(60, 82)
	Пропорційність					
Тиждень 72	n (%)	43(72)	44(73)	52 (85)	139(77)	42 (68)
	95%CI	(60, 83)	(62, 85)	(76, 94)	(71,83)	(56, 79)
	Пропорційність					
Тиждень 96	n (%)	41(68)	45 (75)	51 (84)	137 (76)	39 (63)
	95%CI	(57, 80)	(64, 86)	(74, 93)	(69, 82)	(51,75)
	Пропорційність					
Тиждень 144	n (%)	35(58)	40(67)	47(77)	122(57)	-
	95%CI	(46, 71)	(55, 79)	(66, 88)	(61,74)	-
	Пропорційність					
Тиждень 144 без місяця 101861	n (%)	32(58)	38 (69)	43 (78)	113(58)	-
	95% CI	(45, 71)	(57, 81)	(67, 89)	(61,76)	-
	Пропорційність					

95% CIs - це звичайні довірчі інтервали апроксимації.

Аналіз чутливості був проведений на частці суб'єктів з РНК ВІЛ 1 у плазмі <50 кл/мл, в результаті чого 11 суб'єктів було виключено з аналізу через підозру на порушення GCP. Ці 11 суб'єктів були рандомізовані і проходили

лікування в одному з центрів. На 144-му тижні аналіз чутливості за методом GCR показав, що 58%, 69% і 78% учасників мали вірусологічний успіх у групах САВ 10 мг, САВ 30 мг і САВ 60 мг відповідно (Джерело: post-hoc Таблиця 7.102), що, за винятком дещо вищого показника успіху в групах САВ 30 мг і САВ 60 мг, було ідентичним показникам повного аналізу популяції ІТТ-Е. На 96-му тижні частота відповідей на моментальні знімки для аналізу чутливості GCR практично не змінилася порівняно з первинним аналізом (Тиждень 96): 68%, 75% і 84% для популяції ІТТ-Е і 67%, 76% і 85% для аналізу чутливості GCR. Відповідно, цей аналіз чутливості демонструє, що проблеми з даними, виявлені на цій ділянці, мали мінімальний вплив або взагалі не вплинули на аналіз ключових кінцевих точок ефективності.

Figure 1 Proportion (95% CI) of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL by Visit - Snapshot (MSDF) Analysis (ITT-E Population)



Примітка: 95% CIs - це звичайні довірчі інтервали апроксимації. На 96-му тижні група дослідження EFV завершила участь у дослідженні, а учасники 744 груп (САВ), які вирішили вступити у відкриту фазу продовження, були переведені на пероральний прийом САВ 30 мг + пероральний прийом RPV 25 мг (заштрихована область).

Таблиця 3 Зведені результати дослідження (<50 копій/мл) на 144-му тижні - моментальний аналіз (MSDF) (популяція ITT-E)

Результат	САВ 10 мг N = 60 n (%)	САВ 30 мг N = 60 n (%)	САВ 60 мг N = 61 n (%)	САВ Проміжний підсумок N = 181 n (%)
Наявність вірусологічної відповіді	35(58)	40 (67)	47 (77)	122 (67)
Вірусологічна відсутність реакції	3(13)	8 (13)	2 (3)	18 (10)
Дані у вікні не нижче порогового значення (<50 с/мл)	2(3)	3 (5)	0	5(3)
Припинено через недостатню ефективність	2(3)	1 (2)	1 (2)	4 (2)
Припинено з іншої причини, але не нижче порогового значення	4(7)	1 (2)	1 (2)	6 (3)
Попередня зміна АРТ	0	3(5)	0	3(2)
Вірусологічні дані відсутні	17(28)	12 (20)	12 (20)	41 (23)
Припинено через АЕ	2(3)	2 (3)	4 (7)	8 (4)
Припинено з інших причин	14(23)	8(13)	5(8)	27(15)
Пропущені дані під час вікна, але під час дослідження	1(2)	2 (3)	3 (5)	6 (3)

a. Вірусологічна невдача

b. Під час цього дослідження не було зафіксовано жодного летального випадку.

#### Відповідь плазми на РНК ВІЛ-1 за базовим рівнем РНК ВІЛ-1

У пацієнтів з рівнем РНК <100 000 п. о./мл на початковому рівні у 106/154 (69%) пацієнтів, які отримували САВ, пригнічення залишалося на 144-му тижні. Сорок (82%) з 49 пацієнтів у групі 60 мг, 36 (68%) з 53 пацієнтів у групі 30 мг та 30 (58%) з 52 пацієнтів у групі 10 мг мали стійку вірусну супресію після 144 тижнів лікування.

У 16/27 (59%) осіб, які мали  $\geq 100\ 000$  кл/мл на початковому рівні (високе вірусне навантаження), які отримували САВ, пригнічення вірусу зберігалося на 144-му тижні. Суб'єкти з високим вірусним навантаженням припинили участь у програмі САВ через вірусологічні та невірусологічні причини. У пацієнтів, які мали високе вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1 не менше 100 000 копій/мл) на початковому рівні, 7 (58%) з 12 у групі 60 мг, 4 (57%) з 7 у групі 30 мг та 5 (63%) з 8 у групі 10 мг мали стійку вірусну супресію на 144-му тижні.

Таблиця 4 Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл за результатами візиту та аналізу початкового рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові - "моментальний знімок" (MSDF) (популяція ІТТ-Е)

Початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові: <100 000 кл/мл					
Візит	САВ 10 мг  N=60 n/N (%)	САВ 30 мг  N = 60 n/N (%)	САВ 60 мг  N = 61 n/N (%)	САВ Проміжний підсумок N = 181 n/N (%)	EFV 600 мг  N = 62 n/N (%)
Початковий рівень	0/52	0/53	0/49	0/154	0/54
Тиждень 2	28/52 (54)	30/53 (57)	31/ 49(63)	89/154 (58)	8/54 (15)
Тиждень 4	46/52 (88)	44/53 (83)	43/49 (88)	133/154 (86)	15/54 (28)
Тиждень 8	49/52 (94)	48/53 (91)	45/49 (92)	142/154 (92)	29/54 (54)
Тиждень 12	47/52 (90)	43/53 (81)	41/ 49(84)	131/ 154(85)	36/54 (67)
Тиждень 15	49/52 (94)	46/53 (87)	44/49 (90)	139/154 (90)	42/54 (78)
Тиждень 24	46/52 (88)	46/53 (87)	44/49 (90)	136/154 (88)	40/54 (74)
Тиждень 26	41/ 52(79)	40/53 (75)	43/49 (88)	124/154 (81)	35/54 (65)
Тиждень 28	45/52 (87)	43/53 (81)	44/49 (90)	132/154 (86)	36/54 (67)
Тиждень 32	44/52 (85)	43/53 (81)	44/49 (90)	131/ 154(85)	36/54 (67)
Тиждень 35	45/52 (87)	43/53 (81)	44/49 (90)	132/154 (86)	37/54 (69)
Тиждень 40	44/52 (85)	44/ 53(83)	45/49 (92)	133/154 (86)	36/54 (67)
Тиждень 48	42/52 (81)	42/ 53(79)	44/49 (90)	128/154 (83)	38/54 (70)
Тиждень 60	41/ 52(79)	40/ 53(75)	44/49 (90)	125/154 (81)	35/54 (65)
Тиждень 72	38/52 (73)	39/ 53(74)	43/49 (88)	120/154 (78)	35/54 (65)
Тиждень 84	37/52 (71)	40/ 53(75)	43/49 (88)	120/154 (78)	35/54 (65)
Тиждень 95	37/52 (71)	40/ 53(75)	43/49 (88)	120/154 (78)	32/54 (59)
Тиждень 108	36/52 (69)	38/ 53(72)	42/49 (86)	116/154 (75)	
Тиждень 120	35/52 (67)	39/ 53(74)	42/49 (86)	116/154 (75)	
Тиждень 132	32/52 (62)	37/53 (70)	42/49 (86)	111/154 (72)	
Тиждень 144	30/52 (58)	36/ 53(68)	40/49 (82)	106/154 (69)	

Початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові: $\geq 100\ 000$ кл/мл					
	САВ 10 мг  N=60 n/N (%)	САВ 30 мг  N = 60 n/N (%)	САВ 60 мг  N = 61 n/N (%)	САВ Проміжний підсумок N = 181 n/N (%)	EFV 600 мг  N = 62 n/N (%)
Початковий рівень	0/8	0/7	0/12	0/27	0/8
Тиждень 2	1/8(13)	0/7	0/12	1/27 (4)	0/8
Тиждень 4	2/8(25)	3/7(43)	0/12	5/27(19)	0/8
Тиждень 8	5/8(63)	2/7(29)	8/12(67)	15/27 (56)	1/8(13)
Тиждень 12	6/8(75)	2/7(29)	9/12(75)	17/27 (63)	2/8(25)
Тиждень 15	5/8(63)	4/7(57)	9/12(75)	18/27 (67)	4/8(50)
Тиждень 24	6/8(75)	5/7(71)	9/12(75)	20/27 (74)	6/8(75)
Тиждень 26	6/8(75)	5/7(71)	9/12(75)	20/27 (74)	6/8(75)
Тиждень 28	6/8(75)	4/7(57)	8/12(67)	18/27 (67)	7/8(88)
Тиждень 32	6/8(75)	5/7(71)	9/12(75)	20/27 (74)	7/8(88)
Тиждень 36	6/8(75)	6/7(86)	8/12(67)	20/27 (74)	7/8(88)
Тиждень 40	6/8(75)	5/7(71)	7/12(58)	18/27 (67)	6/8(75)
Тиждень 48	6/8(75)	6/7(86)	9/12(75)	21/ 27(78)	6/8(75)
Тиждень 60	6/8(75)	4/7(57)	8/12(67)	18/27 (67)	7/8(88)
Тиждень 72	5/8(63)	5/7(71)	9/12(75)	19/27 (70)	7/8(88)
Тиждень 84	6/8(75)	5/7(71)	9/12(75)	20/27 (74)	7/8(88)
Тиждень 96	4/8(50)	5/7(71)	8/12(67)	17/27 (63)	7/8(88)
Тиждень 108	5/8(63)	5/7(71)	7/12(58)	17/27 (63)	
Тиждень 120	4/8(50)	5/7(71)	7/12(58)	16/27 (59)	
Тиждень 132	5/8(63)	5/7(71)	7/12(58)	17/27 (63)	
Тиждень 144	5/8(63)	4/7(57)	7/12(58)	16/27 (59)	

#### Реакція плазми на РНК ВІЛ-1 з часом

Частка осіб з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові  $<50$  кл/мл за даними аналізу MSDF для популяції ITT-E різко зростала в усіх групах лікування САВ від початкового рівня до 4-го тижня, а потім мала тенденцію до плато, починаючи з 8-го тижня і надалі. Спостерігалось незначне зниження між 24-м і 36-м тижнями, але загалом у суб'єктів зберігалася супресія під час первинного аналізу, проведеного на 48-му тижні. Перевага у вірусологічній відповіді у пацієнтів, які отримували САВ, зберігалася ще протягом 72 тижнів після припинення прийому фонових NRTI та переходу на схему підтримуючої терапії з двох препаратів (САВ плюс RPV). У всіх групах лікування САВ після переходу на обрану спонсором таблетку САВ 30 мг протягом відкритого періоду дослідження продовжували демонструвати добру відповідь на 144-му тижні.



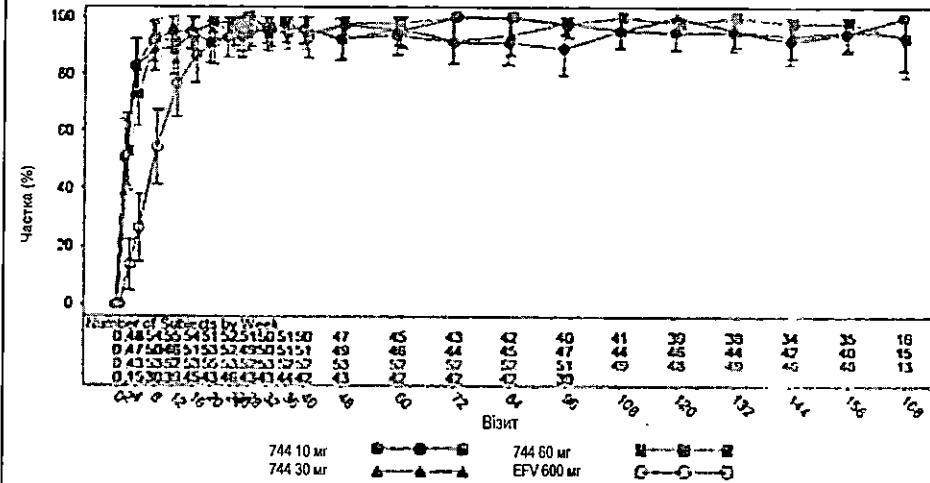
Таблиця 5 Частка осіб з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл за даними аналізу "візит-знімок" (MSDF) (популяція ІТТ-Е)

Візит	CAB 10 мг N=60 n (%)	CAB 30 мг N = 60 n (%)	CAB 60 мг N = 61 n (%)	CAB Проміжний підсумок N = 181 n (%)	EFV 600 мг N = 62 n (%)
Початковий рівень	0	0	0	0	0
Тиждень 2	29(48)	30 (50)	31 (51)	90 (50)	8(13)
Тиждень 4	48(80)	47(78)	43 (70)	138 (76)	15(24)
Тиждень 8	54(90)	50 (83)	53 (87)	157 (87)	30 (48)
Тиждень 12	53(88)	45 (75)	50(82)	148 (82)	38 (61)
Тиждень 16	54(90)	50 (83)	53 (87)	157 (87)	46 (74)
Тиждень 24	52(87)	51(85)	53 (87)	156 (86)	46 (74)
Тиждень 26	47(78)	45 (75)	52 (85)	144 (80)	41 (66)
Тиждень 28	51(85)	47(78)	52 (85)	150(83)	43 (69)
Тиждень 32	50(83)	48 (80)	53 (87)	151 (83)	43 (69)
Тиждень 35	51(85)	49 (82)	52 (85)	152 (84)	44 (71)
Тиждень 40	50(83)	49 (82)	52 (85)	151 (83)	42 (68)
Тиждень 48	48(80)	48 (80)	53 (87)	149 (82)	44 (71)
Тиждень 60	47(78)	44 (73)	52 (85)	143 (79)	42 (68)
Тиждень 72	43(72)	44(73)	52 (85)	139 (77)	42 (68)
Тиждень 84	43(72)	45 (75)	52 (85)	140 (77)	42 (68)
Тиждень 96	41(68)	45 (75)	51 (84)	137 (76)	39 (63)
Тиждень 108	41(68)	43 (72)	49 (80)	133 (73)	
Тиждень 120	39(65)	44(73)	49 (80)	132 (73)	
Тиждень 132	37(62)	42 (70)	49 (80)	128 (71)	
Тиждень 144	35(58)	40 (67)	47(77)	122 (67)	

Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл за даними аналізу спостережуваних випадків (ОС) для популяції ІТТ-Е також продемонструвала більш швидку відповідь у пацієнтів, які отримували лікування за схемою САВ, до 12-го тижня. До 16-го тижня більшість (>85%) пацієнтів у всіх групах лікування, що залишилися в дослідженні, досягли пригнічення (РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл) з високим рівнем відповіді, що зберігався до 144-го тижня.

Таблица 6 Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 с/мл за результатами візиту - аналіз ОЗТ (популяція ІТТ-Е)					
Акт Релігії.	СAB 10 мг	СAB 30 мг	СAB 60 мг	СAB Проміжний підсумок	EFV 600 мг
Час	N=60 n/N (%)	N = 60 n/N (%)	N = 61 n/N (%)	N = 181 n/N (%)	N = 62 n/N (%)
Початковий рівень	0/60	0/60	0/61	0/181	0/62
Тиждень 2	29/57 (51)	30/56 (54)	31/ 59(53)	90/ 172(52)	8/59(14)
Тиждень 4	48/58 (83)	47/57 (82)	43/59 (73)	138/174 (79)	15/57 (26)
Тиждень 8	54/59 (92)	50/56 (89)	53/57 (93)	157/172 (91)	30/55 (55)
Тиждень 12	55/58 (95)	46/52 (88)	52/57 (91)	153/167 (92)	39/51 (76)
Тиждень 16	54/57 (95)	51/ 54(94)	53/57 (93)	158/168 (94)	45/52 (87)
Тиждень 20	51/56 (91)	53/54 (98)	55/56 (98)	159/166 (96)	43/47 (91)
Тиждень 24	52/56 (93)	52/53 (98)	53/56 (95)	157/165 (95)	46/48 (96)
Тиждень 26	47/48 (98)	47/50 (94)	52/53 (98)	146/151 (97)	41/ 44(93)
Тиждень 28	51/51 (100)	49/52 (94)	52/52(100)	152/155 (98)	43/45 (96)
Тиждень 32	50/52 (96)	50/53 (94)	53/55 (96)	153/160 (96)	43/45 (96)
Тиждень 36	51/ 52(98)	51/ 53(96)	52/55 (95)	154/160 (96)	44/45 (98)
Тиждень 40	50/52 (96)	51/ 53(96)	52/55 (95)	153/160 (96)	42/45 (93)
Тиждень 48	47/51 (92)	49/53 (92)	53/54 (98)	149/158 (94)	43/44 (98)
Тиждень 60	45/48 (94)	46/48 (96)	52/53 (98)	143/149 (96)	42/44 (95)
Тиждень 72	43/47 (91)	44/48 (92)	52/52 (100)	139/147 (95)	42/42 (100)
Тиждень 84	42/46 (91)	45/48 (94)	52/52 (100)	139/146 (95)	42/42 (100)
Тиждень 96	40/45 (89)	47/48 (98)	51/ 52(98)	138/145 (95)	39/40 (98)
Тиждень 108	41/ 43(95)	44/46 (96)	49/49 (100)	134/138 (97)	
Тиждень 120	39/41 (95)	46/46 (100)	48/49 (98)	133/136 (98)	
Тиждень 132	38/40 (95)	44/46 (96)	49/49 (100)	131/ 135(97)	
Тиждень 144	34/37 (92)	42/45 (93)	46/47 (98)	122/129 (95)	

Рисунок 2 Частка осіб з РНК ВІЛ-1 <50 с/мл (аналіз ВІДПОВІДАЄ; популяція ІТТ-Е)



Примітка: Кількість досліджуваних на 2-му тижні становила 57, 56, 59 і 59 відповідно. Кількість учасників на 26-му тижні становила 48, 50, 53 і 44 відповідно.

### Зміна кількості CD4+ клітин порівняно з базовим рівнем - (ІТТ-Е)

Медіана збільшення кількості CD4+ клітин від вихідного рівня становила 185,0 клітин/мкл (IQR 95,0-270,0) у групах САВ на 24-му тижні. Через 24 тижні підтримуючої терапії (48-й тиждень) медіана збільшення кількості CD4+ клітин від початкового рівня становила 219,0 клітин/мкл (141,0-343,0) у пацієнтів, які отримували лікування за схемою САВ. На 96-му тижні середнє збільшення кількості CD4+ клітин порівняно з початковим рівнем становило 259,5 клітин/мкл (137,0-355,0) у пацієнтів, які отримували САВ. На 144-му тижні середнє збільшення кількості CD4+ клітин від вихідного рівня становило 299 клітин/мл (151,0-465,5) у решті груп САВ.

**Таблиця 7 Підсумкове абсолютне значення початкового рівня та зміни від базового рівня кількості CD4+ клітин (клітин/мм3) за візитами (популяція ІТТ-Е)**

Візит	CAB 10 мг N=60	CAB 30 мг N = 60	CAB 60 мг N = 61	CAB Підгрупа N = 181	EFV 600 мг N = 62
<b>Початковий рівень</b>	<b>N=60</b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 61</b>	<b>N = 181</b>	<b>N = 62</b>
Середнє значення (SD)	445,5 (155,60)	444,9 (190,98)	459,0 (170,64)	449,8 (172,16)	456,5 (196,11)
Медіана- (IQR)	415,0 ~(342,0, 541,0)	404,0 ~(319,0, 550,5)	420,0 ~(343,0, 548,0)	412,0 ~(333,0, 548,0)	416,5 ~(304,0, 651,0)
<b>Тиждень 2</b>	<b>N=57</b>	<b>N = 56</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 59</b>
Середнє значення (SD)	92,6(112,44)	79,5(118,15)	91,7 (127,92)	88,0 (119,23)	24,8 (138,47)
Медіана- (IQR)	90,0 ~(31,0, 146,0)	101,5 ~(-17,5, 150,5)	88,0 ~(10,0, 149,0)	89,0 ~(10,5, 149,5)	26,0 ~(-35,0, 83,0)
<b>Тиждень 4</b>	<b>N=58</b>	<b>N = 57</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 174</b>	<b>N = 57</b>
Середнє значення (SD)	136,4 (157,36)	76,9 (107,01)	88,2 (110,01)	100,6 (128,81)	46,0 (106,35)
Медіана- (IQR)	113,0 ~(59,0, 173,0)	77,0 ~(14,0, 145,0)	93,0 ~(25,0, 151,0)	92,5 ~(24,0, 151,0)	48,0 ~(-3,0, 98,0)
<b>Тиждень 8</b>	<b>N=58</b>	<b>N = 56</b>	<b>N = 57</b>	<b>N = 171</b>	<b>N = 55</b>
Середнє значення (SD)	129,9 (123,47)	117,8(132,19)	90,5 (148,25)	112,8 (135,20)	65,6 (120,25)
Медіана- (IQR)	136,5 ~(59,0, 177,0)	120,5 ~(39,5, 198,0)	88,0 ~(4,0, 177,0)	123,0 ~(35,0, 178,0)	59,0 ~(22,0, 144,0)
<b>Тиждень 12</b>	<b>N=58</b>	<b>N = 53</b>	<b>N = 57</b>	<b>N = 168</b>	<b>N = 51</b>
Середнє значення (SD)	140,5 (142,86)	140,8 (165,02)	145,2(142,24)	142,2(149,11)	103,4 (125,39)
Медіана- (IQR)	115,5 ~(40,0, 221,0)	153,0 ~(72,0, 207,0)	150,0 ~(64,0, 231,0)	146,5 ~(57,5, 223,5)	93,0 ~(21,0, 182,0)
<b>Тиждень 16</b>	<b>57</b>	<b>54</b>	<b>57</b>	<b>168</b>	<b>52</b>
Середнє значення (SD)	159,3 (115,36)	142,2 (145,64)	148,3 (131,81)	150,1 (130,66)	135,5 (153,48)
Медіана- (IQR)	137,0 ~(78,0, 235,0)	157,0 ~(89,0, 228,0)	141,0 ~(73,0, 252,0)	140,5 ~(79,5, 236,5)	125,0 ~(48,0, 253,5)

<b>Тиждень 20</b>	<b>56</b>	<b>54</b>	<b>56</b>	<b>166</b>	<b>49</b>
Середнє значення (SD)	165,2(146,90)	153,8 (150,40)	182,6 (142,18)	167,4 (146,08)	149,0(117,44)
Медіана~(IQR)	172,5 ~(49.0, 262.0)	163,5 ~(84.0, 257.0)	185,0 ~(71.0, 281.0)	169,0 ~(73.0, 271.0)	160,0 ~(70.0, 252.0)
<b>Тиждень 24</b>	<b>56</b>	<b>53</b>	<b>56</b>	<b>165</b>	<b>47</b>
Середнє значення (SD)	172,5(112,04)	180,9 (161,43)	204,0 (166,78)	185,9 (148,26)	143,4 (145,18)
Медіана~(IQR)	158,0 ~(83.5, 236.5)	196,0 ~(88.0, 281.0)	182,5 ~(104.0, 284.0)	185,0 ~(95.0, 270.0)	159,0 ~(43.0, 212.0)
<b>Тиждень 26</b>	<b>48</b>	<b>50</b>	<b>53</b>	<b>151</b>	<b>45</b>
Середнє значення (SD)	186,4 (153,99)	177,7(146,84)	194,7(149,66)	186,4 (149,29)	166,4(145,11)
Медіана~(IQR)	172,0 ~(74.5, 241.5)	152,0 ~(104.0, 298.0)	167,0 ~(97.0, 292.0)	165,0 ~(97.0, 279.0)	174,0 ~(45.0, 246.0)
<b>Тиждень 28</b>	<b>49</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>153</b>	<b>45</b>
Середнє значення (SD)	205,0(164,91)	188,1 (132,08)	193,3(154,43)	195,3(149,97)	178,2(150,25)
Медіана~(IQR)	203,0 ~(116.0, 266.0)	192,0 ~(95.5, 273.5)	154,5 ~(96.0, 265.0)	183,0 ~(103.0, 266.0)	175,0 ~(115.0, 245.0)
<b>Тиждень 32</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>55</b>	<b>160</b>	<b>45</b>
Середнє значення (SD)	191,4 (151,79)	205,2(145,53)	209,9(157,56)	202,3(151,03)	197,4 (170,48)
Медіана~(IQR)	177,0 ~(110.5, 274.0)	215,0 ~(139.0, 294.0)	190,0 ~(89.0, 309.0)	201,0 ~(113.0, 286.5)	186,0 ~(82.0, 269.0)
<b>Тиждень 36</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>55</b>	<b>160</b>	<b>45</b>
Середнє значення (SD)	192,0(165,97)	213,0 (144,89)	265,0 (169,42)	224,1 (162,50)	185,2(152,91)
Медіана~(IQR)	189,0 ~(82.0, 297.0)	219,0 ~(121.0, 300.0)	269,0 ~(136.0, 349.0)	223,5 ~(118.5, 334.0)	181,0 ~(77.0, 285.0)
<b>Тиждень 40</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>55</b>	<b>160</b>	<b>45</b>
Середнє значення (SD)	203,6(171,74)	212,8 (180,38)	212,3 (114,67)	209,6 (156,79)	221,5 (188,99)
Медіана~(IQR)	189,0 ~(89.0, 251.5)	206,0 ~(92.0, 303.0)	197,0 ~(118.0, 309.0)	195,0 ~(109.0, 290.0)	204,0 ~(63.0, 331.0)
<b>Тиждень 48</b>	<b>51</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>158</b>	<b>44</b>
Середнє значення (SD)	235,1 (179,89)	241,6(182,90)	259,0(154,21)	245,5(171,81)	262,5(201,33)
Медіана~(IQR)	203,0 ~(126.0, 294.0)	235,0 ~(131.0, 369.0)	240,0 ~(164.0, 370.0)	219,0 ~(141.0, 343.0)	216,0 ~(133.5, 363.0)

<b>Тиждень 60</b>	<b>48</b>	<b>47</b>	<b>53</b>	<b>148</b>	<b>44</b>
Середнє значення (SD)	217,7(152,92)	269,4 (188,34)	266,1 (156,03)	251,5(166,56)	263,8(181,15)
Медіана~ (IQR)	215,5 ~(111.5, 303.0)	275,0 ~(130.0, 398.0)	251,0 ~(156.0, 371.0)	242,5 ~(133.5, 363.5)	268,5 ~(144.0, 363.0)
<b>Тиждень 72</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>52</b>	<b>147</b>	<b>42</b>
Середнє значення (SD)	232,0(191,05)	201,4 (206,54)	254,0(189,26)	229,8(195,50)	257,1 (216,41)
Медіана~ (IQR)	181,0 ~(90.0, 339.0)	208,5 ~(94.0, 352.5)	221,5 ~(160.5, 325.5)	205,0 ~(117.0, 339.0)	208,5 ~(94.0, 355.0)
<b>Тиждень 84</b>	<b>46</b>	<b>48</b>	<b>52</b>	<b>146</b>	<b>42</b>
Середнє значення (SD)	261,5(171,65)	287,0(207,10)	278,1 (166,11)	275,8(181,27)	279,4(191,30)
Медіана~ (IQR)	243,5 ~(142.0, 389.0)	276,5 ~(169.5, 410.5)	255,0 ~(178.0, 353.0)	257,0 ~(166.0, 389.0)	258,5 ~(157.0, 395.0)
<b>Тиждень 96</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>52</b>	<b>144</b>	<b>41</b>
Середнє значення (SD)	269,4(204,32)	267,5 (196,27)	286,2 (181,50)	274,8 (192,57)	281,7 (232,90)
Медіана~ (IQR)	236,5 ~(135.0, 359.0)	249,5 ~(118.0, 348.0)	271,5 ~(150.5, 355.0)	259,5 ~(137.0, 355.0)	289,0 ~(158.0, 415.0)
<b>Тиждень 108</b>	<b>43</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>138</b>	<b>0</b>
Середнє значення (SD)	296,2(215,21)	304,3 (195,30)	288,4 (184,61)	296,1 (196,75)	-
Медіана~ (IQR)	248,0 ~(143.0, 398.0)	269,0 ~(185.0, 442.0)	259,0 ~(146.0, 412.0)	263,0 ~(158.0, 415.0)	-
<b>Тиждень 120</b>	<b>41</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>136</b>	<b>0</b>
Середнє значення (SD)	266,1 (173,09)	279,3(181,10)	397,2 (225,39)	285,4(195,37)	-
Медіана~ (IQR)	263,0 ~(177.0, 378.0)	250,5 ~(184.0, 385.0)	276,0 ~(155.0, 439.0)	264,0 ~(175.5, 401.0)	-
<b>Тиждень 132</b>	<b>40</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>135</b>	<b>0</b>
Середнє значення (SD)	297,1 (167,59)	305,2(184,98)	313,2(168,30)	305,7(172,78)	-
Медіана~ (IQR)	296,0 ~(193.0, 440.0)	292,0 ~(195.0, 402.0)	313,0 ~(209.0, 382.0)	304,0 ~(196.0, 402.0)	-
<b>Тиждень 144</b>	<b>37</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>128</b>	<b>0</b>
Середнє значення (SD)	330,7(225,42)	398,9 (224,63)	322,4 (224,57)	320,0 (223,24)	-
Медіана~ (IQR)	302,0 ~(169.0, 410.0)	273,0 ~(146.0, 504.0)	327,5 ~(144.0, 492.0)	299,0 ~(151.0, 465.5)	-

Примітка: Початкові значення - це фактичні значення кількості CD4+ клітин (клітин/мм3).

### Вірусологія

Три учасники відповідали критеріям PDVF під час відкритої фази між 96-м і 144-м тижнями: 2 суб'єкти, які спочатку були рандомізовані на прийом САВ 10 мг (Тижні 108 і 132) і 1 суб'єкт на прийом 30 мг (Тиждень 132). Ці 3 теми описані нижче:

У пацієнта, який отримував 10 мг САВ + RPV та відповідав визначенню PDVF (вірусологічне відновлення) на тижні 108, була виявлена мутація V151V/I (не первинна мутація резистентності до ІПІ) з 1,05-кратною

	<p>зміною до САВ. На 108-му тижні у пацієнта було 385 кл/мл РНК ВІЛ-1. Підтверджена РНК ВІЛ-1 становила 772 с/мл РНК ВІЛ-1.</p> <p>У пацієнтів, які отримували 10 мг САВ + RPV та відповідали визначенню PDVF (вірусологічне відновлення) на 132-му тижні, були виявлені мутації NNRTI K101E та M230M/L, що виникли в результаті лікування, з 12-кратною зміною RPV. На 132-му тижні у пацієнта було 836 кл/мл РНК ВІЛ-1. Підтверджена РНК ВІЛ-1 становила 1727 с/мл РНК ВІЛ-1.</p> <p>У пацієнтів, які отримували 30 мг САВ + RPV та відповідали визначенню PDVF (вірусологічне відновлення) на 132-му тижні, не було виявлено жодних мутацій, пов'язаних з лікуванням. На 132-му тижні у пацієнта було 908 кл/мл РНК ВІЛ-1. Підтверджена РНК ВІЛ-1 становила 211 с/мл РНК ВІЛ-1.</p>
21. Результати безпеки	<p>Дані в цьому розділі стосуються вторинної мети - оцінити безпеку та переносимість 10, 30 та 60 мг САВ один раз на добу в комбінації з 2 NRTI до 24-го тижня та в рамках підтримуючої схеми ART з комбінації двох препаратів з RPV до 144-го тижня. Це результати першого дослідження ІІб фази, в якому перорально застосовували САВ наївним ВІЛ-1-позитивним пацієнтам, які отримували антиретровірусну терапію. Це дослідження наразі триває; результати, представлені тут, стосуються періоду до 20 березня 2016 року - дати публікації бази даних.</p> <p>Було проведено аналіз чутливості для виключення 11 суб'єктів з 1 сайту через підозру на порушення GCP. Відповідно, аналіз чутливості показав, що проблеми з даними, виявлені на цій ділянці, мають мінімальний вплив або взагалі не впливають на аналіз ключових кінцевих точок безпеки.</p> <p><b>Побічні реакції</b></p> <p>Протягом 144-го тижня не було виявлено жодних нових тенденцій/сигналів у суб'єктів, які продовжували участь у фазі дослідження з відкритою етикеткою. Найпоширенішими ПР серед пацієнтів, які отримували САВ на 144-му тижні, були інфекція верхніх дихальних шляхів (21%), діарея (11%) та бронхіт (8%).</p>

Таблиця 8 Зведена інформація про поширені (>=3% загалом) побічні реакції при підтримуючому лікуванні за загальною частотою (популяція підтримуючого лікування)

Похідний термін зі словника	САВ 10 мг  N = 52 n (%)	САВ 30 мг  N = 53 n (%)	САВ 60 мг  N = 55 n (%)	САВ Проміжний підсумок N = 160 n (%)
Будь-яка ПР	38(73)	49 (92)	50 (91)	137 (86)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	9(17)	13 (25)	12 (22)	34 (21)
Діарея	5(10)	7 (13)	5 (9)	17 (11)
Бронхіт	4(8)	3 (6)	6 (11)	13 (8)
Втома	4(8)	5 (9)	3 (5)	12 (8)
Депресія	5(10)	2 (4)	3 (5)	10 (6)
Біль у спині	3(6)	2 (4)	4 (7)	9 (6)
Безсоння	3(6)	2 (4)	5 (9)	10 (6)
Назофарингіт	2(4)	4 (8)	2 (4)	8 (5)
Нудота	0	3(6)	8 (15)	11 (7)
Сифіліс	5(10)	4 (8)	1 (2)	10 (6)
Гонорея	4(8)	4 (8)	3 (5)	11 (7)
Фарингіт	4(8)	2 (4)	3 (5)	9 (6)
Висип	1(2)	6 (11)	2 (4)	9 (6)
Сезонна алергія	1(2)	3 (6)	4 (7)	8 (5)
Кашель	3 (6)	2(4)	1 (2)	6 (4)
Лімфаденопатія	2(4)	1 (2)	4 (7)	7 (4)
Аногенітальні бородавки	2(4)	1 (2)	4 (7)	7 (4)
Фолікуліт	1(2)	2 (4)	3 (5)	6 (4)
Головний біль	2(4)	3 (6)	2 (4)	7 (4)

Примітка: Поширеними небажаними явищами вважаються ті, що мають >=3% загальної частоти.

#### ПР що пов'язані з лікарським засобом

На 144-му тижні найчастішими пов'язаними з прийомом препарату побічними реакціями, за оцінкою дослідника, у групі лікування САВ були головний біль, нудота та ненормальні сновидіння - усі вони становили 3%.



Таблиця 9 Зведена інформація про побічні реакції, пов'язані з підтримуючою терапією ( $\geq 3\%$  у будь-якій групі дослідження), за загальною частотою (популяція підтримуючої терапії)

Бажаний термін	САВ 10 мг  N = 52 n (%)	САВ 30 мг  N = 53 n (%)	САВ 60 мг  N = 55 n (%)	САВ Проміжний підсумок N = 160 n (%)
Будь-яка ПР	8(15)	12 (23)	10 (18)	30 (19)
Головний біль	2(4)	2 (4)	1 (2)	5 (3)
Нудота	0	0	4(7)	4 (3)
порушення сну	1(2)	0	3(5)	4 (3)
Втома	0	2(4)	0	2(1)
Депресія	1(2)	0	2(4)	3 (2)
Діарея	0	2(4)	0	2(1)
Погіршення пам'яті	0	2(4)	0	2(1)

**ПР, що призводять до вилучення досліджуваного продукту**

Частка ПР, що призводили до відміни препарату до 144-го тижня, була низькою в усіх групах САВ (3% від усіх пацієнтів). У всіх індивідуальних повідомленнях про перевагу АЕ, що призвела до відміни препарату, частота виникнення становила 1 випадок в кожній групі дослідження.

**Таблиця 10** Узагальнена інформація про непередбачувані побічні реакції, що призводять до відміни/ остаточного припинення застосування досліджуваного лікарського засобу (популяція підтримки безпеки)

Клас системи органів	САВ 10 мг	САВ 30 мг	САВ 60 мг	САВ Проміжний підсумок
Бажаний термін	N = 52 n (%)	N = 53 n (%)	N = 55 n (%)	N = 160 n (%)
Будь-яка ПР	1(2)	2 (4)	1 (2)	4 (3)
<b>Психічні порушення</b>				
Будь-яка ПР	0	0	1(2)	1(<1)
Тривожний розлад	0	0	1(2)	1(<1)
<b>Дослідження</b>				
Будь-яка ПР	1(2)	0	0	1(<1)
Електрокардіограма ненормальна	1(2)	0	0	1(<1)
Підвищення рівня трансаміназ	0	0	0	0
<b>Інфекції та інвазії</b>				
Будь-яка ПР	0	1(2)	0	1(<1)
Гострий гепатит С	0	1(2)	0	1(<1)
<b>Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)</b>				
Будь-яка ПР	0	1(2)	0	1(<1)
Лімфома Беркітта	0	1(2)	0	1(<1)

**Серйозне побічне явище**

Після базового рівня до 144-го тижня 15 (9%) осіб, які приймали САВ, повідомили про СПЯ. Жодна з цих подій не була пов'язана з наркотиками.

**Таблиця 11 Зведена інформація про серйозні побічні реакції при підтримуючому лікуванні за класами системних органів (популяція підтримуючого лікування)**

Клас системи органів	САВ 10 мг	САВ 30 мг	САВ 60 мг	САВ Проміжний підсумок
Бажаний термін	N = 52 n (%)	N = 53 n (%)	N = 55 n (%)	N = 160 n (%)
<b>БУДЬ-ЯКА ПР</b>	5(10)	5 (9)	5 (9)	15 (9)
<b>Інфекції та інвазії</b>				
Будь-яка ПР	2(4)	2 (4)	3 (5)	7 (4)
Гіподерміт	1(2)	0	0	1(<1)
Пневмонія	1(2)	1 (2)	0	2(1)
Шигеллезная інфекція	1(2)	0	0	1(<1)
Абсцес	0	0	1(2)	1(<1)
Абсцес кишковий	0	0	1(2)	1(<1)
Апендикулярний абсцес	0	0	1(2)	1(<1)
Апендицит	0	0	1(2)	1(<1)
Остеомієліт	0	0	1(2)	1(<1)
Сепсис	1(2)	0	0	1(<1)
Стафілококова інфекція	1(2)	0	0	1(<1)
Вірусна інфекція	0	1(2)	0	1(<1)
<b>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</b>				
Будь-яка ПР	1(2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)
Коліт	1(2)	1 (2)	0	2(1)
Ентерит	0	0	1(2)	1(<1)
Шлунково-кишкова кровотеча	0	0	0	0
<b>Психічні порушення</b>				
Будь-яка ПР	1(2)	0	2(4)	3 (2)
Манія	0	0	1(2)	1(<1)
Психотичний розлад, спричинений психоактивними речовинами	0	0	1(2)	1(<1)
Суїцидальні думки	1(2)	0	0	1(<1)
<b>Порушення з боку серця</b>				
Будь-яка ПР	1(2)	0	0	1(<1)
Трипотінія передсердь	1(2)	0	0	1(<1)
<b>Загальні розлади та реакції в місці введення</b>				
Будь-яка ПР	0	1(2)	0	1(<1)
Біль у грудях	0	1(2)	0	1(<1)
<b>Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)</b>				
Будь-яка ПР	0	1(2)	0	1(<1)
Лімфома Беркітта	0	1(2)	0	1(<1)
<b>Порушення з боку нервової системи</b>				
Будь-яка ПР	0	1(2)	0	1(<1)
Головний біль	0	1(2)	0	1(<1)
<b>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</b>				
Будь-яка ПР	0	1(2)	0	1(<1)
Тромбоемболія легеневої артерії	0	1(2)	0	1(<1)

### **Смерть**

На момент проведення аналізу на 144-му тижні в цьому дослідженні не було зафіксовано жодного летального випадку.

### **Підозра на підвищену чутливість до абакавіру**

На момент проведення цього аналізу в цьому дослідженні не повідомлялося про підозрювані реакції гіперчутливості до абакавіру.

### **Результати лабораторних і клінічних досліджень**

Лабораторні показники клінічної хімії, що становлять особливий інтерес, були визначені до початку дослідження як такі, що мають конкретне клінічне значення для дослідження (ALT, аспаратамінотрансфераза [AST], креатинкіназа, креатинін, загальний білірубін і загальний вміст нейтрофілів). Рівень лабораторних відхилень будь-якого рівня за спеціальними інтересами становив 53% у суб'єктів САВ. Це було зумовлено вищою частотою аномалій 1-го та 2-го ступенів. Підвищення рівня ALT, AST і креатинкінази від 1 до 4 ступеня відбувалося з частотою 17%, 17% і 19% відповідно.

Таблиця 12 Зведені дані щодо максимального підтримуючого лікування надзвичайних лабораторних токсичностей Параметри, що становлять особливий інтерес (населення, що підтримується в безпечному стані)

	САВ 10 мг N = 52 n (%)	САВ 30 мг N = 53 n (%)	САВ 60 мг N = 55 n (%)	САВ Проміжний підсумок N = 160 n (%)
<b>ВСІ ПАРАМЕТРИ</b>				
1 - 4 ступені	27(52)	24 (45)	33 (60)	84 (53)
2 - 4 ступені	10(19)	13 (25)	14 (25)	37 (23)
3 - 4 ступені	7(13)	6 (11)	4 (7)	17 (11)
1 ступінь	17(33)	11 (21)	19(35)	47 (29)
2 ступінь	3(6)	7 (13)	10 (18)	20 (13)
3 ступінь	3(6)	2 (4)	1 (2)	6 (4)
4 ступінь	4(8)	4 (8)	3 (5)	11 (7)
<b>Аланінамінотрансфераза (МО/л)</b>				
1 - 4 ступені	7(13)	12 (23)	8 (15)	27 (17)
2 - 4 ступені	2(4)	4 (8)	1 (2)	7 (4)
3 - 4 ступені	0	1(2)	0	1(<1)
1 ступінь	5(10)	8 (15)	7 (13)	20 (13)
2 ступінь	2(4)	3 (6)	1 (2)	6 (4)
3 ступінь	0	0	0	0
4 ступінь	0	1(2)	0	1(<1)
<b>Аспаратамінотрансфераза (МО/л)</b>				
1 - 4 ступені	7(13)	12 (23)	3 (15)	27 (17)
2 - 4 ступені	4(8)	6 (11)	3 (5)	13 (8)
3 - 4 ступені	1(2)	1 (2)	0	2(1)
1 ступінь	3(6)	6 (11)	5 (9)	14 (9)
2 ступінь	3(6)	5 (9)	3 (5)	11 (7)
3 ступінь	1(2)	0	0	1(<1)
4 ступінь	0	1(2)	0	1(<1)

Креатиніназа (МО/л)				
1 - 4 ступені	11(21)	6(11)	14 (25)	31 (19)
2 - 4 ступені	5(10)	5 (9)	7 (13)	17 (11)
3 - 4 ступені	5(10)	4 (8)	3 (5)	12 (8)
1 ступінь	6(12)	1 (2)	7 (13)	14 (9)
2 ступінь	0	1(2)	4 (7)	5(3)
3 ступінь	2(4)	2 (4)	2 (4)	6 (4)
4 ступінь	3(6)	2 (4)	1 (2)	6 (4)
Креатинін (ммоль/л)				
1 - 4 ступені	0	0	1(2)	1(<1)
2 - 4 ступені	0	0	0	0
3 - 4 ступені	0	0	0	0
1 ступінь	0	0	1(2)	1(<1)
2 ступінь	0	0	0	0
3 ступінь	0	0	0	0
4 ступінь	0	0	0	0
Загальний білірубін (мкмоль/л)				
1 - 4 ступені	7(13)	3 (6)	8 (15)	18 (11)
2 - 4 ступені	1(2)	2 (4)	2 (4)	5 (3)
3 - 4 ступені	0	0	0	0
1 ступінь	6(12)	1 (2)	6 (11)	13 (8)
2 ступінь	1(2)	2 (4)	2 (4)	5 (3)
3 ступінь	0	0	0	0
4 ступінь	0	0	0	0
Загальна кількість нейтрофілів (Загальний АНС - Загальний абсолютний вміст нейтрофілів) (Г/л)				
1 - 4 ступені	6(12)	5 (9)	8 (15)	19 (12)
2 - 4 ступені	2(4)	2 (4)	4 (7)	8 (5)
3 - 4 ступені	2(4)	1 (2)	1 (2)	4 (3)
1 ступінь	4(8)	3 (6)	4 (7)	11 (7)
2 ступінь	0	1(2)	3 (5)	4 (3)
3 ступінь	1(2)	0	0	1(<1)
4 ступінь	1(2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)

Примітка: Ліпідні показники узагальнені лише на даних натще.

Примітка: У цій таблиці наведено максимальну оцінку, отриману під час фази підтримуючого лікування, яка була вищою за оцінку, отриману учасниками на початку фази підтримуючого лікування на 24-му тижні.

#### Аналіз сечі

Не було виявлено клінічно значущих тенденцій у результатах аналізів сечі між групами САВ та EFV або між групами дозування САВ.

#### Електрокардіограми (ЕКГ)

ЕКГ збирали на початковому етапі, в 1-й день та на 2-й, 4-й, 12-й, 24-й, 26-й, 28-й, 36-й, 48-й, 60-й, 72-й, 84-й, 96-й, 108-й, 120-й, 132-й і 144-й тижні.

Більшість учасників мали зміни від базового рівня в QTcB або QTcF  $\leq 30$  мсек. Чотири пацієнти з САВ мали ізольовану ЕКГ під час дослідження зі зміною QTcB або QTcF від базового рівня  $>60$  мсек. Жодна зі спостережуваних змін QTc не була згодом підтверджена потрійною ЕКГ, і жоден пацієнт не припинив лікування внаслідок зміни інтервалу QTc.

**Таблиця 13 Зведена інформація про зміни порівняно з початковим рівнем у значеннях QTc (безпечна популяція)**

	САВ 10 мг N = 60 n (%)	САВ 30 мг N = 60 n (%)	САВ 60 мг N = 61 n (%)	САВ Проміжний підсумок N = 181 n (%)
<b>Максимальна зміна QTcB на початку лікування (мсек)</b>				
n	42	50	44	136
<30	30 (71)	34 (68)	31 (70)	95 (70)
>30 до <60	10(24)	15 (30)	12 (27)	37 (27)
>60	2(5)	1 (2)	1 (2)	4 (3)
<b>Максимальна зміна QTcF на початку лікування (мсек)</b>				
N	42	50	44	136
<30	37 (88)	41 (82)	32 (73)	110(81)
>30 до $\leq 50$	3(7)	8 (16)	11 (25)	22 (16)
>60	2(5)	1 (2)	1 (2)	4 (3)

**Життєво-важливі показники**

Життєво важливі показники оцінювали на 1-й день, 2-й, 4-й, 12-й, 24-й, 26-й, 28-й, 36-й, 48-й, 60-й, 72-й, 84-й, 96-й, 108-й, 120-й, 132-й і 144-й тижні. У жодній з груп лікування не було виявлено значущих закономірностей у змінах життєво важливих показників.

**Вагітність**

До цього аналізу вагітність не наступала.

**22. Висновок (заключення)**

- У популяції ІТТ-МЕ препарат САВ плюс RPV продемонстрував стійку вірусологічну супресію протягом 144 тижнів лікування. У пацієнтів, які увійшли у фазу відкритого дослідження та перейшли

	<p>на пероральний прийом САВ 30 мг, вірусологічне пригнічення продовжувало зберігатися, з невеликою кількістю невірусологічних відмов від лікування або вірусологічних невдач.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом САВ + RPV добре переносився, лише деякі ПР призводили до синдрому відміни, не пов'язаного з прийомом препарату.</li> <li>• Ці дані підтверджують вибір САВ 30 мг + RPV 25 мг для подальшого використання для підтримки терапії тривалої дії ( LA) в якості пероральної стартової та/або проміжної терапії.</li> <li>• Результати продовжують підтримувати оцінку повністю ін'єкційних схем САВ LA + RPV LA в якості підтримуючої терапії.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

**Переклад виконав:**

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації  
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна  
Мариняко Людмила

