

Clinical Trial Report - 25
Study ID-200056 (LATTE-2)

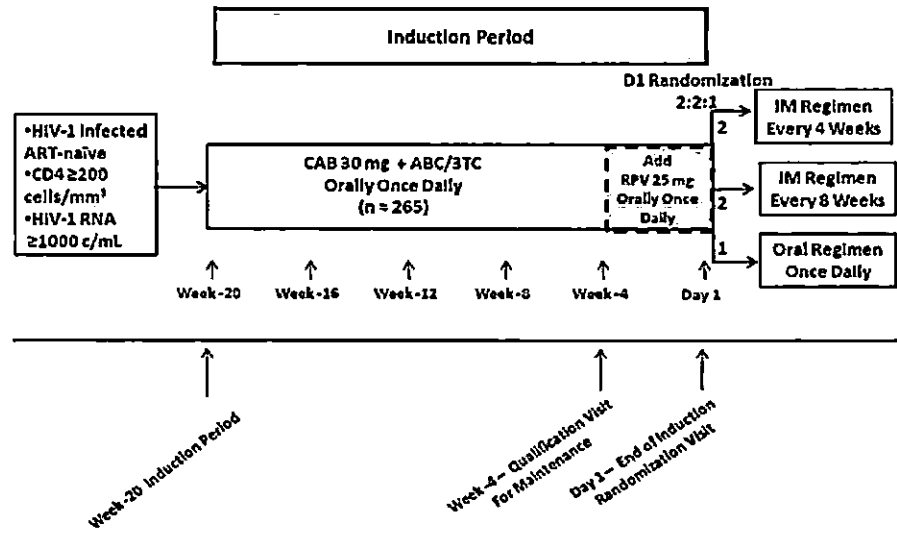
1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release 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 Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects – Week 256, Study 200056.</p> <p>Other interim reports associated with this study are listed below,</p> <p>200056 Week 32 report: (GSK Document Number 2015N246053_00) 200056 Week 48 report: (GSK Document Number 2016N273084_00) 200056 Week 96 report: (GSK Document Number 2017N337118_00) 200056 Week 128 report: (GSK Document Number 2018N360914_00) 200056 Week 160 report: (GSK Document Number 2018N380094_00) 200056 CSF Substudy report: (GSK Document Number 2018N367168_00)</p>
6. Phase of clinical trial	Phase 2b

7. Period of clinical trial	from [28April2014] – [05December2019]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA, Canada, Spain, France, Germany
9. Number of trial subjects	planned: 265 actual: 309
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluated the proportion of subjects with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Ribonucleic acid (RNA) <50 c/mL at Maintenance Week 32 based on intent to treat-maintenance exposed (ITT-ME) population using the Missing, Switch, or Discontinuation = Failure (MSDF) algorithm. • Evaluated the proportion of subjects with protocol-defined virologic failures over time. • Evaluated the incidence and severity of adverse events (AEs) and laboratory abnormalities over time. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluated the antiviral activity, tolerability, and safety of CAB 30 mg plus ABC/3TC orally once daily through the Induction and Maintenance Periods. • Evaluated the efficacy, tolerability, and safety of CAB LA 400 mg IM plus RPV LA 600 mg IM every 4 weeks and CAB LA 600 mg IM plus RPV LA 900 mg every 8 weeks, relative to CAB 30 mg plus ABC/3TC orally once daily, through Week 96 of the Maintenance Period. • Characterized CAB LA and RPV LA Pharmacokinetics (PK) and explored PK-Pharmacodynamic (PD) relationships. • Assessed the development of viral resistance in subjects with protocol-defined virologic failure (PDVF). • Explored the effect of various demographic baseline characteristics and adherence on virologic response to CAB and RPV over time.

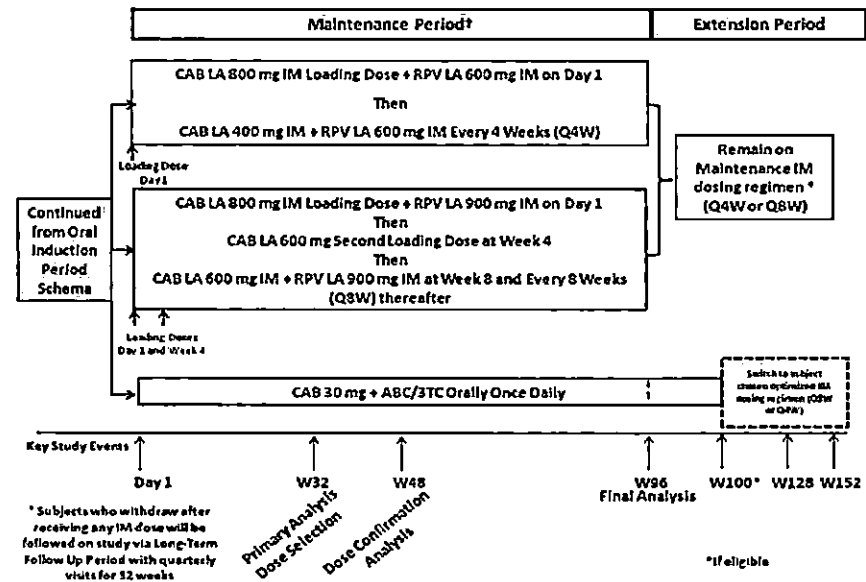
	<ul style="list-style-type: none">• Evaluated the treatment satisfaction for subjects on the long-acting injectable regimens compared with those on the oral regimen through Week 96 of the Maintenance Period.• Evaluated the change in treatment satisfaction for subjects in both the long-acting injectable and oral regimens through Week 32 of the Maintenance Period.• Evaluated medication adherence over time.
11. Clinical trial design	<p>Study 200056 was a Phase 2b, randomized, multicenter, parallel group, open-label, three-part study conducted in HIV-1 infected, Antiretroviral (ARV) Treatment (ART)-naive adults. This study consisted of a Screening Period, Induction Period, Maintenance Period, Extension Period and a Long-term Follow-up Period (withdrawn IM dosing regimen subjects only). A subject was considered to have completed the study if they completed the Induction and Maintenance Period through Week 96. A schematic diagram is depicted in Figure 1.</p>

Figure 1 Study Schematic

Induction Period



Maintenance and Extension Period



12. Main inclusion criteria

- Male or female subjects who were at least 18 years old and were HIV-1 positive (HIV-1 RNA ≥ 1000 copies/milliliter [c/mL]).
- Women of childbearing potential were enrolled if they agreed to use adequate contraception for the life of the study and at least 52 weeks after withdrawal from an IM regimen.
- Cluster of differentiation 4+ (CD4+) cell count ≥ 200 cells/mm³ (or higher as local guidelines dictate).
- Antiretroviral therapy naive (no more than 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 [NNRTI] was

	exclusionary).																		
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Investigational Product</th> <th>Strength and Packaging</th> <th>Batch Numbers</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAB</td> <td>30 mg tablets; 34 tablets per bottle</td> <td>132379467 142380101 142382219 142384489</td> </tr> <tr> <td>CAB LA</td> <td>200 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial</td> <td>142380750 142381404 142383996 142384888 142387406</td> </tr> <tr> <td>RPV</td> <td>25 mg tablets; 30 tablets per bottle</td> <td>DCL5401 FCL6400</td> </tr> <tr> <td>RPV LA</td> <td>300 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial</td> <td>13J21/G001 14D22/G001</td> </tr> <tr> <td>ABC/3TC</td> <td>600 mg ABC/300 mg 3TC FDC tablets; 30 tablets per bottle</td> <td>R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791</td> </tr> </tbody> </table>	Investigational Product	Strength and Packaging	Batch Numbers	CAB	30 mg tablets; 34 tablets per bottle	132379467 142380101 142382219 142384489	CAB LA	200 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial	142380750 142381404 142383996 142384888 142387406	RPV	25 mg tablets; 30 tablets per bottle	DCL5401 FCL6400	RPV LA	300 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial	13J21/G001 14D22/G001	ABC/3TC	600 mg ABC/300 mg 3TC FDC tablets; 30 tablets per bottle	R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791
Investigational Product	Strength and Packaging	Batch Numbers																	
CAB	30 mg tablets; 34 tablets per bottle	132379467 142380101 142382219 142384489																	
CAB LA	200 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial	142380750 142381404 142383996 142384888 142387406																	
RPV	25 mg tablets; 30 tablets per bottle	DCL5401 FCL6400																	
RPV LA	300 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial	13J21/G001 14D22/G001																	
ABC/3TC	600 mg ABC/300 mg 3TC FDC tablets; 30 tablets per bottle	R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791																	
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	NA																		
15. Concomitant therapy	<p>Permitted medications:</p> <p>Concomitant medications (prescription and non-prescription) were administered only as medically necessary during the study. Subjects were advised to notify their Investigator of any current or proposed concomitant medication, whether prescribed or over-the counter, because of the potential for interactions between such treatments and the study medications.</p> <p>Chemoprophylaxis for HIV-associated conditions was encouraged, if appropriate, at the discretion of the subject and their physician. All</p>																		

concomitant medications, blood products, and vaccines taken during the study were recorded in the eCRF with dates of administration.

Because non-HIV vaccines may have caused a temporary increase in the level of plasma HIV-1 RNA, it was recommended that a vaccine, if necessary, be given during or immediately after a scheduled visit after all laboratory tests were drawn. This approach minimized the risk of non-specific increases in the level of plasma HIV-1 RNA at the next scheduled assessment.

Other IM injectables were permitted but administered away from the site of IP administration.

Oral administration only: Antacid products containing divalent cations (e.g., aluminium, calcium and magnesium) were taken at least 2 hours before or at least 4 hours after CAB and RPV, and H2-antagonists was taken at least 12 hours before or at least 4 hours after taking CAB and RPV.

Concurrent administration of multivitamins was acceptable.

16. Criteria for evaluation efficacy/PK

Primary:

- The proportion of subjects with HIV-1 RNA <50 c/mL at Maintenance Week 32 based on ITT-ME population using the MSDF algorithm.
- Proportion of subjects with protocol-defined virologic failures over time.

Secondary:

- Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <200 c/mL and <50 c/mL over time.
- Absolute values and change from Baseline in plasma HIV-1 RNA.

	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute values and changes from Baseline in CD4+ cell counts. • Incidence of disease progression (HIV-associated conditions, acquired immunodeficiency syndrome [AIDS] and death). • Absolute values and changes in laboratory parameters over time. • Proportion of subjects with protocol-defined virologic failures over time. • Plasma PK parameters for CAB LA and RPV LA (C_{trough} and concentrations post dose [~maximum plasma drug concentration (C_{max})] during the Maintenance Period. • Plasma CAB and RPV trough concentrations to determine when steady state was achieved for each CAB LA and RPV LA regimen. • Relationship between plasma PK parameters and plasma HIV-1 RNA, CD4+ cell counts and/or occurrence of AEs through Week 48 of the Maintenance Period were explored. • Incidence of treatment-emergent genotypic and phenotypic resistance to CAB, RPV, and other on-study ART. • Summarize treatment satisfaction using the HIV Treatment Satisfaction Questionnaire Status (HIVTSQ(s)) over time (through Week 96 of the Maintenance Period.). • Measure change in treatment satisfaction using the HIV Treatment Satisfaction Questionnaire Change (HIVTSQ(c)) over time (through Week 32 of the Maintenance Period.). • Summarize subject reported medication adherence using the HIV Medication Questionnaire (HIVMQ) over time.
17. Criteria for evaluation safety	<p>Primary and Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence and severity of AEs and laboratory abnormalities over time.
18. Statistical methods	The study was designed to evaluate the efficacy and safety of CAB LA

400 mg IM plus RPV LA 600 mg IM every 4 weeks and CAB LA 600 mg IM plus RPV LA 900 mg IM every 8 weeks, relative to CAB 30 mg once daily plus ABC/3TC once daily, through Week 32 of the Maintenance Period.

To claim positive outcome, the following hypotheses were tested:

- Null Hypothesis (H0): Response rate for CAB LA plus RPV LA two-drug regimen \leq CAB plus ABC/3TC -10%
- Alternative Hypothesis (H1): Response rate for CAB LA plus RPV LA two-drug regimen $>$ CAB plus ABC/3TC -10%

The sample size of 45 subjects in the oral treatment arm and 90 subjects each in the IM treatment arms were chosen to ensure a high probability that a long-acting two drug treatment with truly poor response relative to CAB once daily plus ABC/3TC once daily would not be studied further, while allowing for formal considerations of other factors should the efficacy be similar between the treatment arms. It was assumed that 85% of the enrolled subjects would have viral suppression by Week -16, and approximately 265 subjects would be enrolled in order to have 225 subjects randomized at Day 1.

The study was designed to test the comparability of CAB LA plus RPV LA two-drug regimen to CAB 30 mg once daily plus ABC/3TC. The primary comparison of interest was performed using a Bayesian probability model. If the posterior probability that the difference was greater than -10% was large (i.e., $\geq 90\%$), then sufficient statistical evidence had been provided for the positive outcome. A response rate of 82% in the CAB LA plus RPV LA two-drug regimen (compared with an CAB plus ABC/3TC response rate of 92%) would result in a rejection of the null hypothesis with a probability of approximately 0.064 (type I error). The given sample size was unlikely to select a random sample that would falsely conclude that CAB LA plus RPV LA two-drug regimen was comparable with CAB plus ABC/3TC if the response rates were truly 82%

versus 92%, respectively. If the CAB LA plus RPV LA two-drug regimen yielded a response rate of greater than 92%, then there was a high probability of rejecting the null hypothesis and correctly concluding that CAB LA plus RPV LA two-drug regimen was at least as good as CAB plus ABC/3TC.

Incorporation of prior beliefs and information about population parameters was a required part of any Bayesian probability model. The assumptions made will help to provide a more reliable estimate when the prior beliefs were combined with the observed data than the data alone as long as the beliefs were reasonable. Therefore, the trial utilized a Beta (23, 2) distribution with the mean response rate being 92%, with 97.5th percentile of 99% and 2.5th percentile of 78%. Furthermore, a non-informative prior belief was assumed for the response rate for CAB LA plus RPV LA two-drug regimen. Therefore, the trial will conservatively utilize a Beta (1, 1) distribution.

The All Subjects Screened Population consisted of all subjects screened for inclusion in the study.

The ITT-E Population consisted of all enrolled subjects who received at least 1 dose of IP during the Induction Period. The ITT-E population was used for efficacy analyses of Induction Period data (Week -20 to Day 1).

The ITT-ME Population consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of IP during the Maintenance Period of the study. Subjects were analyzed according to the randomized treatment regardless of what treatment was actually received. The ITT-ME Population was the primary population for efficacy analyses.

The Randomized Population consisted of all subjects who were randomized in the study and were used for select study population data listings.

The Per-Protocol Maintenance Exposed Population (PP-ME) population

consisted of subjects in the ITT-ME population with the exception of major protocol violators (these were defined in the Reporting and Analysis Plan [RAP] of this study). The PP-ME population was a secondary population for efficacy purposes.

The PK Population included all subjects who received CAB and/or RPV and underwent PK sampling during the study and provided evaluable CAB and/or RPV plasma concentration data. Subjects in this population were included in the PK analysis.

The Safety Population consisted of all enrolled subjects who were exposed to investigational products with the exception of any subjects with documented evidence of not receiving any amount of Maintenance Period investigational product. Subjects were analyzed according to the actual treatments received. The safety population was the primary population for safety analyses of Induction Period data.

The Safety Maintenance Population consisted of all subjects who entered the Maintenance Period and received at least 1 dose of IP. Subjects were analyzed according to the actual treatments received. The Safety Maintenance Population was the primary population for safety analyses of Maintenance Period data. The primary efficacy analysis data set were based on the ITT-ME population. The efficacy dataset included MSDF (also referred to as Snapshot) for the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA less than the pre-defined threshold (e.g., <200 c/mL and <50 c/mL). The primary efficacy analysis was performed at Week 32 based on the proportion of subjects in the ITT-ME population with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL using an MSDF approach identical to the current Food and Drug Administration (FDA) definition of the Snapshot algorithm. The primary comparison of interest compared the response rate of each IM dosing arm to the oral control arm using the Bayesian probability model described above. The probability of (Response rate for IM arm > Response rate for Oral arm -10%) was calculated.

The Safety Long-Term Follow-up Population consisted of all subjects

receiving at least 1 dose of CAB LA and/or RPV LA who discontinued IP/withdrew from Maintenance Period and had a least 1 Long-Term Follow-up Period clinic visit. Subjects were analyzed according to the actual treatments received during the Maintenance Period. This population was used to produce additional safety displays of long-term follow-up period data.

The PDVF Genotypic and Phenotypic populations consisted of all subjects in the ITT-E population with available On-treatment genotypic and phenotypic resistance data, respectively, at the time of PDVF. These populations were used for analysis of On-treatment and treatment-emergent genotype and phenotype.

The Extension Switch population included all subjects randomized to the oral 30 mg + ABC/3TC arm who switched to and received at least 1 dose of the optimized IM dosing regimen of their choice (either Q8W or Q4W) in the Extension Period. The Extension Switch population was used to evaluate safety and efficacy of the optimized IM dosing regimens during the Extension Period.

The PDVF Genotypic and Phenotypic Extension Switch population consisted of all subjects in the Extension Switch population with available on-treatment genotypic and phenotypic resistance data, respectively, at the time of PDVF during the Extension Period. This population was used for analysis of Extension Period on-treatment and treatment-emergent genotype and phenotype.

The Per-Protocol Extension Switch Population (PP-ES) consisted of subjects in the Extension Switch population with protocol deviations on or after the first administration of IM loading dose (Week 100). This population was used for a supporting analysis of the Week 128 interim and the Week 160 endpoints. Such a supporting analysis would not be performed if the PP- ES Population comprised more than 95% of the Extension Switch Population.

Comparability between the Q8W and Q4W response rates was also assessed using a Bayesian Probability model. This analysis assumed a non-informative Beta (1,1) prior distribution for each IM regimen response rate. The posterior probability that the absolute treatment difference was less than 10% was calculated. A posterior probability >90% was pre-specified as the weight of statistical evidence necessary to conclude that the 2 IM dosing regimens are equivalent in terms of maintenance of virologic suppression.

An Independent Data Monitoring Committee (IDMC) reviewed interim analysis results at Day 1 (all subjects completing the Induction Period) and Week 24 (~50% of subjects completing Week 24 of the Maintenance Period). All available data was included in the interim analyses, including data beyond the designated time point except for the Day 1 analysis, which only included data from the Induction Period. The purpose of these planned analyses was to evaluate the efficacy, safety, and tolerability at early time points in the study, with the possibility to discontinue a suboptimal regimen before all subjects transitioned to the Maintenance Period of the study. The sponsor was blinded to the Week 24 interim analysis. Continuous monitoring of PDVF was also performed.

This interim analysis schedule did not require an adjustment for multiplicity since there was no possibility of a false-positive finding at any of the interim analyses conducted before Week 32, and since the Week 48 and 96 analyses were used to further characterize the long-term safety and efficacy profile of CAB. As no hypothesis was tested for rejection during the constant monitoring of virologic response, no adjustment for multiplicity was performed.

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

Summary of Demographic Characteristics (ITT-E population)

Demographic Characteristic	Oral CAB 30 mg N=309
Age (yrs)	
Mean	36.6
Standard Deviation (SD)	10.39
Median	35.0
Min	19
Max	64
Sex, n (%)	
Female	27 (9)
Male	282 (91)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic / Latino	51 (17)
Not Hispanic / Latino	258 (83)
Race, n (%)	
White	246 (80)
African American / African Heritage	46 (15)
American Indian or Alaskan Native	10 (3)
Asian	4 (1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)
African American / African Heritage & White	2 (<1)

20. Efficacy/PK results

Efficacy results:

Study Outcomes Based on Snapshot Algorithm

At Week 256, 88% (Q8W IM arm) and 74% (Q4W IM) of the subjects randomized to receive injectable dosing maintained virologic suppression (HIV-1 RNA <50 c/mL). The proportion of subjects with no virologic data at the Week 256 window was higher in the Q4W IM arm (26%) compared with the Q8W IM arm (9%) driven by discontinuations due to AE/death and other non-virologic reasons (protocol deviation, withdrawal by subject, lost to follow-up, physician's decision) (Table 5).

Table 5 Summary of Study Outcomes (<50 copies/mL) at Week 256 - Snapshot (MSDF) Analysis (Randomized Q8W/Q4W) (ITT-ME Population)

Outcome, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
HIV-1 RNA <50 c/mL	101 (88)	85 (74)	186 (81)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	4 (3)	0	4 (2)
Discontinued for lack of efficacy	1 (<1)	0	1 (<1)
Discontinued for other reason while not below threshold	3 (3)	0	3 (1)
No Virologic Data at Week 256 Window	10 (9)	30 (26)	40 (17)
Discontinued due to AE or Death	2 (2)	18 (16)	20 (9)
Discontinued for Other Reasons	8 (7)	11 (10)	19 (8)
Missing data during window but on study	0	1 (<1)	1 (<1)

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

At Week 256, 94% of the Optimized Q8W subjects and 90% of the Optimized Q4W subjects maintained virologic suppression (HIV-1 RNA <50 c/mL) (Table 6).

Table 6 Summary of Study Outcomes (<50 copies/mL) at Week 256 - Snapshot (MSDF) Analysis (Extension Switch Population)

Outcome, n (%)	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
HIV-1 RNA <50 c/mL	32 (94)	9 (90)	41 (93)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	1 (3)	0	1 (2)
Discontinued for lack of efficacy	1 (3)	0	1 (2)
No Virologic Data at Week 256 Window	1 (3)	1 (10)	2 (5)
Discontinued due to AE or Death	1 (3)	1 (10)	2 (5)

Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension
 Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension

Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL Over Time

A sustained antiviral response was observed across both treatment groups through Week 256 of the Maintenance and Extension Period, with similar response rate in the beginning up to Week 48. After Week 48, higher response rates were noted for the Q8W regimen compared with the Q4W regimen because of discontinuation due to AE/death or other non-virologic reasons (Table 7).

Table 7 Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL by Visit during the Maintenance and Extension Period - Snapshot (MSDF) Analysis (Randomized Q8W/Q4W) (ITT-ME Population)

Time point, n/N (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Day 1/Maintenance Baseline	109/115 (95)	114/115 (>99)	223/230 (97)
Week 4	112/115 (97)	113/115 (98)	225/230 (98)
Week 8	113/115 (98)	111/115 (97)	224/230 (97)
Week 12	110/115 (96)	112/115 (97)	222/230 (97)
Week 16	112/115 (97)	110/115 (96)	222/230 (97)
Week 20	112/115 (97)	112/115 (97)	224/230 (97)
Week 24	110/115 (96)	107/115 (93)	217/230 (94)
Week 28	104/115 (90)	106/115 (92)	210/230 (91)
Week 32	109/115 (95)	108/115 (94)	217/230 (94)
Week 36	109/115 (95)	104/115 (90)	213/230 (93)
Week 40	106/115 (92)	105/115 (91)	211/230 (92)
Week 44	107/115 (93)	104/115 (90)	211/230 (92)
Week 48	106/115 (92)	105/115 (91)	211/230 (92)

Time point, n/N (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Week 56	108/115 (94)	104/115 (90)	212/230 (92)
Week 64	109/115 (95)	103/115 (90)	212/230 (92)
Week 72	109/115 (95)	103/115 (90)	212/230 (92)
Week 80	109/115 (95)	100/115 (87)	209/230 (91)
Week 88	109/115 (95)	99/115 (86)	208/230 (90)
Week 96	108/115 (94)	101/115 (88)	209/230 (91)
Week 100	NA	100/115 (87)	100/115 (87)
Week 104	106/115 (92)	98/115 (85)	204/230 (89)
Week 108	NA	96/115 (83)	96/115 (83)
Week 112	106/115 (92)	98/115 (85)	204/230 (89)
Week 128	104/115 (90)	97/115 (84)	201/230 (87)
Week 144	105/115 (91)	97/115 (84)	202/230 (88)
Week 160	104/115 (90)	95/115 (83)	199/230 (87)
Week 176	103/115 (90)	94/115 (82)	197/230 (86)
Week 192	102/115 (89)	93/115 (81)	195/230 (85)
Week 208	102/115 (89)	92/115 (80)	194/230 (84)
Week 224	101/115 (88)	87/115 (76)	188/230 (82)
Week 240	101/115 (88)	86/115 (75)	187/230 (81)
Week 256	101/115 (88)	85/115 (74)	186/230 (81)

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

After 156 weeks of LA therapy in the Extension Period, the optimized IM arms demonstrated a sustained antiviral response. These data should be interpreted with caution as the sample size for the optimized IM arms was small. At Week 256, the proportion of subjects who maintained virologic suppression was similar in the optimized Q8W IM (94%) and optimized

Q4W IM (90%) arms (Table 8).

Table 8 Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL by Visit during the Extension Period - Snapshot (MSDF) Analysis (Extension Switch Population)

Time point, n/N (%)	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
Extension Baseline/Week 100	34/34 (100)	10/10 (100)	44/44 (100)
Week 104	33/34 (97)	10/10 (100)	43/44 (98)
Week 108	NA	10/10 (100)	10/10 (100)
Week 112	31/34 (91)	10/10 (100)	41/44 (93)
Week 116	NA	9/10 (90)	9/10 (90)
Week 120	29/34 (85)	9/10 (90)	38/44 (86)
Week 124	NA	10/10 (100)	10/10 (100)
Week 128	33/34 (97)	10/10 (100)	43/44 (98)
Week 144	33/34 (97)	10/10 (100)	43/44 (98)
Week 160	33/34 (97)	10/10 (100)	43/44 (98)
Week 176	33/34 (97)	9/10 (90)	42/44 (95)
Week 192	33/34 (97)	9/10 (90)	42/44 (95)
Week 208	33/34 (97)	9/10 (90)	42/44 (95)
Week 224	32/34 (94)	9/10 (90)	41/44 (93)
Week 240	32/34 (94)	9/10 (90)	41/44 (93)
Week 256	32/34 (94)	9/10 (90)	41/44 (93)

Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension

Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension

CD4+ Cell Count Change from Baseline

An increase in CD4+ cell count from baseline was observed across all arms except the optimized Q8W arm, which displayed a slight decrease

(Table 9 and Table 10).

Table 9 Summary of Change from Baseline in CD4+ Cell Count (cells/mm³) by Visit – Maintenance and Extension (Randomized Q8W/Q4W) (ITT-ME Population)

CD4+ Change from Baseline, cells/mm³	Q8W IM N=115	Q4W IM N=115	IM Total N=230
Baseline/Week -20	n=115	n=115	n=230
Mean (SD)	486.6 (184.44)	503.9 (187.86)	495.2 (185.95)
Median (IQR)	449.0 (343.0, 618.0)	499.0 (359.0, 624.0)	476.5 (350.0, 619.0)
Day 1	n=115	n=115	n=230
Mean (SD)	179.2 (176.06)	176.4 (204.48)	177.8 (190.39)
Median (IQR)	162.0 (64.0, 271.0)	156.0 (78.0, 270.0)	160.0 (76.0, 270.0)
Week 32	n=112	n=108	n=220
Mean (SD)	264.4 (247.84)	263.7 (217.74)	264.1 (233.02)
Median (IQR)	226.0 (107.5, 330.0)	241.5 (138.0, 347.5)	227.5 (114.0, 338.0)
Week 48	n=112	n=104	n=216
Mean (SD)	285.8 (232.20)	266.3 (230.54)	276.4 (231.07)
Median (IQR)	248.0 (151.5, 346.5)	258.0 (132.5, 355.0)	255.5 (144.5, 348.5)
Week 96	n=109	n=100	n=209
Mean (SD)	257.5 (192.25)	270.6 (210.99)	263.8 (201.05)
Median (IQR)	239.0 (111.0, 359.0)	225.5 (144.5, 393.0)	231.0 (130.0, 371.0)
Week 104	n=104	n=99	n=203
Mean (SD)	276.6 (211.73)	309.6 (251.51)	292.7 (231.99)
Median (IQR)	240.5 (151.0, 368.5)	290.0 (158.0, 419.0)	264.0 (151.0, 392.0)
Week 112	n=106	n=99	n=205
Mean (SD)	262.4 (201.63)	336.3 (265.03)	298.1 (236.73)
Median (IQR)	234.5 (140.0, 364.0)	298.0 (165.0, 444.0)	264.0 (149.0, 396.0)
Week 128	n=105	n=99	n=204
Mean (SD)	286.4 (212.48)	297.4 (230.90)	291.7 (221.13)
Median (IQR)	249.0 (142.0, 413.0)	275.0 (93.0, 443.0)	263.5 (139.5, 432.0)
Week 144	n=106	n=98	n=204
Mean (SD)	273.9 (229.09)	329.8 (223.90)	300.7 (227.78)
Median (IQR)	267.0 (122.0, 398.0)	305.5 (187.0, 455.0)	286.5 (146.5, 421.0)

Week 160	n=103	n=94	n=197
Mean (SD)	308.6 (224.80)	315.0 (250.56)	311.6 (236.85)
Median (IQR)	276.0 (156.0, 442.0)	286.0 (122.0, 445.0)	282.0 (152.0, 442.0)
Week 176	n=104	n=93	n=197
Mean (SD)	320.4 (254.26)	362.7 (249.42)	340.4 (252.24)
Median (IQR)	282.5 (171.0, 446.0)	352.0 (215.0, 493.0)	315.0 (184.0, 477.0)
Week 192	n=103	n=93	n=196
Mean (SD)	313.1 (235.06)	375.9 (260.94)	342.9 (249.03)
Median (IQR)	271.0 (151.0, 479.0)	321.0 (195.0, 505.0)	301.0 (166.0, 482.0)
Week 208	n=103	n=92	n=195
Mean (SD)	315.6 (232.04)	371.3 (258.01)	341.9 (245.58)
Median (IQR)	271.0 (149.0, 439.0)	347.5 (197.0, 492.5)	295.0 (179.0, 479.0)
Week 224	n=102	n=87	n=189
Mean (SD)	299.3 (216.54)	347.3 (221.99)	321.4 (219.80)
Median (IQR)	274.5 (137.0, 440.0)	294.0 (200.0, 483.0)	286.0 (173.0, 459.0)
Week 240	n=102	n=87	n=189
Mean (SD)	346.5 (262.20)	358.7 (240.77)	352.1 (251.97)
Median (IQR)	304.0 (194.0, 443.0)	311.0 (208.0, 496.0)	308.0 (200.0, 462.0)
Week 256	n=102	n=85	n=187
Mean (SD)	326.3 (218.24)	396.3 (294.27)	358.1 (257.28)
Median (IQR)	311.0 (168.0, 430.0)	364.0 (206.0, 523.0)	337.0 (184.0, 476.0)

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

IQR= Interquartile Range; SD = Standard Deviation

Table 10 Summary of Change from Baseline in CD4+ Cell Count (cells/mm³) by Visit – Extension Period (Extension Switch Population)

CD4+ Change from Baseline, cells/mm³	Optimized Q8W IM N=34	Optimized Q4W IM N=10	Optimized IM Total N=44
Extension Baseline/Week 100	n=34	n=10	n=44
Mean (SD)	979.8 (302.63)	823.7 (339.99)	944.3 (314.42)
Median (IQR)	987.5 (747.0, 1093.0)	754.0 (644.0, 962.0)	872.5 (721.0, 1077.5)
Week 104	n=34	n=10	n=44
Mean (SD)	-55.6 (241.84)	49.4 (188.43)	-31.7 (233.02)
Median (IQR)	-34.0 (-141.0, 63.0)	-5.0 (-62.0, 113.0)	-16.5 (-120.5, 69.5)
Week 108	-	n=10	n=10
Mean (SD)	-	-18.7 (158.08)	-18.7 (158.08)
Median (IQR)	-	-23.5 (-104.0, 116.0)	-23.5 (-104.0, 116.0)
Week 112	n=32	n=10	n=42
Mean (SD)	-17.4 (209.80)	81.4 (110.65)	6.1 (194.37)
Median (IQR)	29.0 (-137.0, 93.0)	47.5 (15.0, 165.0)	37.0 (-89.0, 113.0)
Week 116	-	n=10	n=10
Mean (SD)	-	94.9 (132.13)	94.9 (132.13)
Median (IQR)	-	53.0 (5.0, 209.0)	53.0 (5.0, 209.0)
Week 120	n=30	n=9	n=39
Mean (SD)	-55.1 (230.42)	34.2 (166.29)	-34.5 (218.61)
Median (IQR)	-47.0 (-117.0, 57.0)	-14.0 (-56.0, 66.0)	-38.0 (-107.0, 66.0)
Week 124	-	n=10	n=10
Mean (SD)	-	27.8 (163.02)	27.8 (163.02)
Median (IQR)	-	23.0 (-98.0, 119.0)	23.0 (-98.0, 119.0)
Week 128	n=29	n=9	n=38
Mean (SD)	-6.5 (191.21)	106.0 (249.07)	20.2 (208.40)
Median (IQR)	0 (-118.0, 115.0)	146.0 (-57.0, 173.0)	3.5 (-114.0, 146.0)
Week 144	n=33	n=10	n=43
Mean (SD)	-29.4 (260.90)	32.4 (146.87)	-15.0 (239.12)
Median (IQR)	-11.0 (-243.0, 154.0)	35.0 (-46.0, 97.0)	-5.0 (-210.0, 154.0)

Week 160	n=33	n=10	n=43
Mean (SD)	-17.2 (263.57)	50.2 (193.24)	-1.6 (248.52)
Median (IQR)	-6.0 (-93.0, 134.0)	-17.5 (-91.0, 125.0)	-6.0 (-93.0, 134.0)
Week 176	n=33	n=9	n=42
Mean (SD)	-60.6 (249.93)	99.4 (162.94)	-26.3 (241.56)
Median (IQR)	-32.0 (-255.0, 156.0)	79.0 (-3.0, 249.0)	-9.0 (-216.0, 175.0)
Week 192	n=33	n=9	n=42
Mean (SD)	-22.0 (254.33)	69.7 (151.82)	-2.4 (237.56)
Median (IQR)	18.0 (-208.0, 162.0)	79.0 (-48.0, 164.0)	22.0 (-187.0, 164.0)
Week 208	n=33	n=9	n=42
Mean (SD)	-25.2 (226.02)	35.3 (221.25)	-12.2 (223.72)
Median (IQR)	-37.0 (-168.0, 92.0)	13.0 (-87.0, 66.0)	-24.5 (-136.0, 92.0)
Week 224	n=32	n=9	n=41
Mean (SD)	-64.1 (244.46)	84.7 (177.88)	-31.4 (237.76)
Median (IQR)	-51.0 (-311.0, 100.0)	33.0 (8.0, 285.0)	3.0 (-188.0, 106.0)
Week 240	n=33	n=9	n=42
Mean (SD)	-10.9 (251.07)	96.4 (166.11)	12.1 (237.85)
Median (IQR)	-24.0 (-169.0, 89.0)	55.0 (-47.0, 229.0)	6.5 (-147.0, 139.0)
Week 256	n=32	n=9	n=41
Mean (SD)	-14.4 (319.46)	211.4 (317.58)	35.2 (328.96)
Median (IQR)	29.5 (-109.5, 171.0)	152.0 (2.0, 219.0)	43.0 (-64.0, 198.0)
Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension			
Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension			

21. Safety results

'Drug-related' refers to investigator assessment of causality unless stated otherwise.

A summary of maintenance and Extension Period AEs reported in the randomized IM groups is provided in the report. All subjects had at least 1 AE. The most common AE was injection site pain (98%) and the most common non-injection site reaction (ISR) AE was nasopharyngitis (45%). The other common AEs reported in greater than 25% of the subjects were injection site nodule (39%), injection site swelling (34%), injection site pruritus (32%), diarrhoea (28%), injection site induration (28%), and injection site warmth (26%).

A summary of AEs reported in the optimized IM groups for the Extension Period is provided in Table 23. All subjects had at least 1 AE. The most common AE was injection site pain (86%) and the most common non-ISR AE was nasopharyngitis (25%). The other common AEs reported in greater than 20% of the subjects were injection site nodule (36%) and influenza (23%).

Serious and Other Significant Adverse Events

An overall summary of Maintenance and Extension Period serious adverse events (SAEs) for the randomized IM groups is provided in Table 11. Case Narratives for these subjects are appended to this report. In the Maintenance and Extension Periods, 3 fatal SAEs, including 1 drug-related fatal SAE (myocardial infarction), were reported in the randomized Q4W IM group. No fatal AEs were reported in Q8W IM group.

One subject reported post injection reaction SAEs that led to withdrawal from the study:

Table 11 Overall Summary of Maintenance and Extension Period Serious Adverse Events - Number of Subjects and Occurrences (Randomized Q8W/Q4W) (Safety Maintenance Population)

	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Number of Subjects with SAEs, n (%)	25 (22)	27 (23)	52 (23)
Number of occurrences			
Number of SAEs, n	60	56	116
Number of Drug-related SAEs, n	2	5	7
Number of Fatal SAEs, n	0	3	3
Number of Drug-related Fatal SAEs, n	0	1	1

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

An overall summary of Extension Period SAEs for the optimized IM

groups is provided in Table 12. No drug-related SAEs or fatal SAEs were reported in the optimized IM groups.

Table 12 Summary of Extension Period Serious Adverse Events - Number of Subjects and Occurrences (Extension Switch Population)

	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
Number of Subjects with SAEs, n (%)	6 (18)	1 (10)	7 (16)
Number of occurrences			
Number of SAEs, n	7	1	8
Number of Drug-related SAEs, n	0	0	0
Number of Fatal SAEs, n	0	0	0
Number of Drug-related Fatal SAEs, n	0	0	0

Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension

Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension

A summary of Maintenance and Extension Period SAEs reported in the randomized IM groups is provided in Table 13. SAEs that were reported in both the Q8W IM and Q4W IM groups and in more than 1 subject in the Q8W IM group were acute kidney injury and suicide attempt (2 subjects in the Q8W IM group and 1 subject in the Q4W IM group); none of these SAEs were related to the study drug.

Table 13 Summary of Maintenance and Extension Period Serious On-treatment Adverse Events by Overall Frequency (Randomized Q8W/Q4W) (Safety Maintenance Population)

Preferred Term, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Any event	25 (22)	27 (23)	52 (23)
Acute kidney injury	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
Suicide attempt	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
Anogenital warts	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Cardiogenic shock	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Chest pain	0	2 (2)*	2 (<1)
Drug abuse	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Headache	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Hypertension	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Intervertebral disc protrusion	0	2 (2)	2 (<1)

Preferred Term, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Overdose	0	2 (2)	2 (<1)
Renal failure	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Toxicity to various agents	0	2 (2)**	2 (<1)
Umbilical hernia	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Viral infection	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Abdominal pain	0	1 (<1)*	1 (<1)
Abscess limb	1 (<1)	0	1 (<1)
Accidental overdose	1 (<1)	0	1 (<1)
Acute myocardial infarction	0	1 (<1)	1 (<1)
Acute pulmonary oedema	1 (<1)	0	1 (<1)
Adjustment disorder	0	1 (<1)	1 (<1)
Alcohol poisoning	1 (<1)	0	1 (<1)
Alcohol withdrawal syndrome	1 (<1)	0	1 (<1)
Anaemia	1 (<1)	0	1 (<1)
Anal fissure	1 (<1)	0	1 (<1)
Angina unstable	0	1 (<1)	1 (<1)
Aortic dilatation	1 (<1)	0	1 (<1)
Arthritis infective	1 (<1)	0	1 (<1)
Asthmatic crisis	1 (<1)	0	1 (<1)
Bipolar I disorder	1 (<1)	0	1 (<1)
Bipolar disorder	0	1 (<1)	1 (<1)
Blindness	1 (<1)	0	1 (<1)

Carbon monoxide poisoning	0	1 (<1)	1 (<1)
Cellulitis	1 (<1)	0	1 (<1)
Coagulopathy	1 (<1)	0	1 (<1)
Cognitive disorder	0	1 (<1)	1 (<1)
Coma	0	1 (<1)	1 (<1)
Delirium	1 (<1)	0	1 (<1)
Delusion	1 (<1)*	0	1 (<1)
Depression	1 (<1)*	0	1 (<1)
Depression suicidal	1 (<1)	0	1 (<1)
Dissociation	0	1 (<1)	1 (<1)
Diverticulitis	0	1 (<1)	1 (<1)
Diverticulum intestinal	0	1 (<1)	1 (<1)
Dizziness	0	1 (<1)	1 (<1)
Duodenal ulcer	1 (<1)	0	1 (<1)
Dyspnoea	0	1 (<1)*	1 (<1)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	0	1 (<1)	1 (<1)
Epididymitis	1 (<1)	0	1 (<1)
Epilepsy	0	1 (<1)**	1 (<1)
Fibula fracture	1 (<1)	0	1 (<1)
Flushing	0	1 (<1)*	1 (<1)
Gastroenteritis	1 (<1)	0	1 (<1)
Hepatic failure	1 (<1)	0	1 (<1)
Hepatitis alcoholic	1 (<1)	0	1 (<1)
Hernia	0	1 (<1)	1 (<1)

Herpes zoster	0	1 (<1)	1 (<1)
Ischaemic hepatitis	1 (<1)	0	1 (<1)
Leukoencephalopathy	0	1 (<1)	1 (<1)
Ligament rupture	1 (<1)	0	1 (<1)
Lymphadenopathy	0	1 (<1)	1 (<1)
Major depression	1 (<1)	0	1 (<1)
Malaria	1 (<1)	0	1 (<1)
Mania	1 (<1)	0	1 (<1)
Meningioma	1 (<1)	0	1 (<1)
Mesenteric vein thrombosis	0	1 (<1)	1 (<1)
Metabolic acidosis	0	1 (<1)	1 (<1)
Motor neurone disease	0	1 (<1)	1 (<1)
Muscular weakness	1 (<1)	0	1 (<1)
Myocardial infarction	0	1 (<1) ^{***}	1 (<1)
Myocardial ischaemia	1 (<1)	0	1 (<1)
Nasal septum deviation	0	1 (<1)	1 (<1)
Neck pain	1 (<1)	0	1 (<1)
Nephrolithiasis	1 (<1)	0	1 (<1)
Orchitis	1 (<1)	0	1 (<1)
Pain in extremity	1 (<1)	0	1 (<1)
Peritonsillar abscess	0	1 (<1)	1 (<1)
Pneumonia aspiration	0	1 (<1)	1 (<1)
Polynuropathy alcoholic	1 (<1)	0	1 (<1)
Portal vein thrombosis	0	1 (<1)	1 (<1)

Psychiatric decompensation	1 (<1)	0	1 (<1)
Psychotic behaviour	1 (<1)	0	1 (<1)
Radius fracture	0	1 (<1)	1 (<1)
Respiratory tract infection	0	1 (<1)	1 (<1)
Rhabdomyolysis	0	1 (<1)	1 (<1)
Rib fracture	0	1 (<1)	1 (<1)
Rotator cuff syndrome	0	1 (<1)	1 (<1)
Septic shock	1 (<1)	0	1 (<1)
Splenic vein thrombosis	0	1 (<1)	1 (<1)
Squamous cell carcinoma of lung	0	1 (<1)	1 (<1)
Suicidal ideation	0	1 (<1)	1 (<1)
Syncope	1 (<1)	0	1 (<1)
Tendon injury	1 (<1)	0	1 (<1)
Type 2 diabetes mellitus	1 (<1)	0	1 (<1)
Urosepsis	1 (<1)	0	1 (<1)

*1 subject reported a drug-related SAE

**1 subject reported a fatal SAE

***1 subject reported a drug-related fatal SAE

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

A summary of Extension Period SAEs reported in the optimized IM groups is provided in Table 14. Pneumonia was the only SAE reported in more than 1 subject and was reported only in the optimized Q8W IM group. Vith (cranial) nerve paralysis was the only SAE reported in the optimized Q4W IM group.

Table 14 Summary of Extension Period Serious On-treatment Adverse Events by Overall Frequency (Extension Switch Population)

Preferred Term, n (%)	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
Any event	6 (18)	1 (10)	7 (16)
Pneumonia	2 (6)	0	2 (5)
Abdominal pain upper	1 (3)	0	1 (2)
Anal neoplasm	1 (3)	0	1 (2)
Gastroenteritis viral	1 (3)	0	1 (2)
Pneumothorax	1 (3)	0	1 (2)
Road traffic accident	1 (3)	0	1 (2)
Vlth nerve paralysis	0	1 (10)	1 (2)

Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension
 Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension

In the Maintenance and Extension Period, the frequency of AEs leading to permanent discontinuation of investigational product was higher in the Q4W IM group (17%) as compared with the Q8W IM group (3%). The most common AE that led to permanent discontinuation of the investigational product was injection site pain (2% in the Q8W IM group and <1% in the Q4W IM group); the rest of the AEs were reported in 1 subject each (Table 15).

Table 15 Summary of Maintenance and Extension Period Adverse Events Leading to Withdrawal/Permanent Discontinuation of Investigational Product (Randomized Q8W/Q4W) (Safety Maintenance Population)

Preferred Term, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
ANY EVENT, n (%)	3 (3)	20 (17)	23 (10)
Injection site pain*	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
Chest pain*	0	1 (<1)	1 (<1)
Chills*	1 (<1)	0	1 (<1)
Fatigue	0	1 (<1)	1 (<1)
Injection site induration*	1 (<1)	0	1 (<1)
Injection site nodule*	0	1 (<1)	1 (<1)
Injection site pruritus*	1 (<1)	0	1 (<1)

Preferred Term, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Injection site swelling*	1 (<1)	0	1 (<1)
Pain*	1 (<1)	0	1 (<1)
Coronary artery disease	0	1 (<1)	1 (<1)
Myocardial infarction*	0	1 (<1)	1 (<1)
Sinus tachycardia*	0	1 (<1)	1 (<1)
Hepatitis C	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Respiratory tract infection	0	1 (<1)	1 (<1)
Epilepsy	0	1 (<1)	1 (<1)
Hypoaesthesia	0	1 (<1)	1 (<1)
Motor neurone disease	0	1 (<1)	1 (<1)
Adjustment disorder with depressed mood*	0	1 (<1)	1 (<1)
Drug abuse	0	1 (<1)	1 (<1)
Psychotic disorder*	0	1 (<1)	1 (<1)
Suicide attempt	0	1 (<1)	1 (<1)
Lymphadenopathy	0	1 (<1)	1 (<1)
Splenic vein thrombosis	0	1 (<1)	1 (<1)
Abdominal pain*	0	1 (<1)	1 (<1)
Mesenteric vein thrombosis	0	1 (<1)	1 (<1)
Muscular weakness	0	1 (<1)	1 (<1)
Rhabdomyolysis	0	1 (<1)	1 (<1)
Deep vein thrombosis	0	1 (<1)	1 (<1)
Flushing*	0	1 (<1)	1 (<1)
Portal vein thrombosis	0	1 (<1)	1 (<1)

Preferred Term, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	0	1 (<1)	1 (<1)
Toxicity to various agents	0	1 (<1)	1 (<1)
Electrocardiogram QT prolonged*	0	1 (<1)	1 (<1)
Metabolic acidosis	0	1 (<1)	1 (<1)
Squamous cell carcinoma of lung	0	1 (<1)	1 (<1)
Acute kidney injury	0	1 (<1)	1 (<1)
Dyspnoea*	0	1 (<1)	1 (<1)
Rash*	0	1 (<1)	1 (<1)

*Drug-related AEs leading to subject withdrawal

Note: Following subjects were reported with multiple AEs leading to subject withdrawal:

- 1 Subject (Q8W IM): injection site pain, injection site pruritus, chills and pain
- 1 Subject (Q8W IM): injection site induration, injection site pain, and injection site swelling
- 1 Subject (Q4W IM): abdominal pain, chest pain, dyspnoea, and flushing
- 1 Subject (Q4W IM): acute kidney injury, drug abuse, metabolic acidosis, respiratory tract infection, rhabdomyolysis, and suicide attempt
- 1 Subject (Q4W IM): hypoaesthesia, muscular weakness and fatigue
- 1 Subject (Q4W IM): Mesenteric vein thrombosis, portal vein thrombosis, and splenic vein thrombosis
- 1 Subject (Q4W IM): electrocardiogram QT prolonged and sinus tachycardia

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

In the Extension Period, AEs leading to permanent discontinuation of investigational product were reported in 1 subject each in the optimized Q8W IM and optimized Q4W IM groups (Table 16). All the AEs leading to permanent discontinuation of investigational product were related to the study drugs.

Table 16 Summary of Extension Period Adverse Events Leading to Withdrawal/Permanent Discontinuation of Investigational Product (Extension Switch Population)

Preferred Term, n (%)	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
ANY EVENT	1 (3)	1 (10)	2 (5)
Conjunctival hyperaemia	1 (3)	0	1 (2)
Injection site pain	0	1 (10)	1 (2)
Back pain	1 (3)	0	1 (2)
Erythema	1 (3)	0	1 (2)
Urticaria papular	1 (3)	0	1 (2)

Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension
 Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension

Injection Site Reactions (ISRs)

The majority of the subjects in the randomized IM groups had at least 1 ISR reported in the study. The majority of ISRs reported in the randomized IM groups were Grade 1 or Grade 2. A low number of subjects with Grade 3 events (<1%) were reported in the randomized IM groups. No Grade 4, fatal or serious ISRs were reported in the randomized IM groups. The median duration for ISR events was 3 days in the randomized IM groups (Table 17).

Table 17 Summary of Event-Level ISRs - Maintenance and Extension Period (Randomized Q8W/Q4W) (Safety Maintenance Population)

	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
No. of subjects with injections	115	115	230
Number of Injections	7673	13506	21179
Number of ISRs	3373	4702	8075
Any Grade			
Grade 1 Events	2772 (82%)	4151 (88%)	6923 (86%)
Grade 2 Events	571 (17%)	527 (11%)	1098 (14%)
Grade 3 Events	24 (<1%)	22 (<1%)	46 (<1%)
Grade 4 Events	0	0	0
Missing	6 (<1%)	2 (<1%)	8 (<1%)
Event Characteristics			
Drug-related	3332 (99%)	4672 (>99%)	8004 (>99%)
Fatal	0	0	0
Leading to Withdrawal/Investigational Product Withdrawn	8 (<1%)	4 (<1%)	12 (<1%)
Serious	0	0	0
Severe or Grade 3/4	24 (<1%)	22 (<1%)	46 (<1%)

Duration (Days)			
1-7	2964 (88%)	3992 (85%)	6956 (86%)
8-14	263 (8%)	300 (6%)	563 (7%)
>14	137 (4%)	398 (8%)	535 (7%)
Missing	9 (<1%)	12 (<1%)	21 (<1%)
Mean	6.5	6.5	6.5
SD	24.92	16.46	20.42
Median	3.0	3.0	3.0
Min.	1	1	1
Max.	713	393	713

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)
Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

The majority of the subjects in the optimized IM groups had at least 1 ISR reported in the study. The majority of ISRs reported in the optimized IM groups were of Grade 1 and Grade 2. A low number of subjects with Grade 3 events (2%) were reported in the optimized IM groups. No Grade 4, fatal or serious ISRs were reported in the optimized IM groups. The median duration for ISR events was 3 days in the optimized Q8W IM group and 2 days in the optimized Q4W IM group (Table 18).

Table 18 Summary of Event-Level ISRs - Extension Period (Extension Switch Population)

	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
No. of subjects with injections	34	10	44
Number of Injections	1503	816	2319
Number of ISRs	429	182	611
Any Grade			
Grade 1 Events	358 (83%)	143 (79%)	501 (82%)
Grade 2 Events	64 (15%)	36 (20%)	100 (16%)
Grade 3 Events	7 (2%)	3 (2%)	10 (2%)
Grade 4 Events	0	0	0
Missing	0	0	0
Event Characteristics			
Drug-related	428 (>99%)	180 (99%)	608 (>99%)
Fatal	0	0	0
Leading to Withdrawal/Investigational Product Withdrawn	0	2 (1%)	2 (<1%)
Serious	0	0	0
Severe or Grade 3/4	7 (2%)	3 (2%)	10 (2%)

	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
Duration (Days)			
1-7	399 (93%)	167 (92%)	566 (93%)
8-14	12 (3%)	9 (5%)	21 (3%)
>14	17 (4%)	5 (3%)	22 (4%)
Missing	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Mean	6.1	3.7	5.4
SD	24.48	4.99	20.72
Median	3.0	2.0	2.0
Min.	1	1	1
Max.	439	33	439

Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension
Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension

Clinical chemistry

A summary of maximum Maintenance and Extension Period treatment-emergent clinical chemistry toxicities of Grades 3 to 4 in randomized IM groups is provided in Table 19. A summary of maximum Maintenance and Extension Period treatment emergent clinical chemistry toxicities relative to maintenance baseline for randomized IM groups is provided in the report. The most common clinical chemistry toxicity of Grades 3 to 4 reported was for creatine kinase; 13% each in the Q8W IM and Q4W IM groups.

Table 19 Summary of Maximum Maintenance and Extension Period Treatment Emergent Clinical Chemistry Toxicities of Grades 3 to 4 (Randomized Q8W/Q4W) - Relative to Maintenance Baseline (Safety Maintenance Population)

n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Creatine Kinase (IU/L)	15 (13)	15 (13)	30 (13)
Lipase (U/L)	11 (10)	8 (7)	19 (8)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	6 (5)	5 (4)	11 (5)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	4 (3)	7 (6)	11 (5)
LDL Cholesterol Calculation (mmol/L)	3 (3)	8 (7)	11 (5)
Triglycerides (mmol/L)	4 (3)	5 (4)	9 (4)
Glucose (mmol/L)	4 (3)	2 (2)	6 (3)
Cholesterol (mmol/L)	1 (<1)	4 (3)	5 (2)
Creatinine (μmol/L)	3 (3)	2 (2)	5 (2)
Hyperglycaemia (mmol/L)	4 (3)	1 (<1)	5 (2)
Bilirubin (umol/L)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Hyperkalemia (mmol/L)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Hypoglycaemia (mmol/L)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Potassium (mmol/L)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

LDL= Low-density lipoprotein

A summary of maximum Extension Period treatment-emergent clinical chemistry toxicities of Grades 3 to 4 in the optimized IM groups is provided in Table 20. A summary of maximum Extension Period treatment emergent clinical chemistry toxicities relative to maintenance baseline for the optimized IM groups is provided in the report. The most common clinical chemistry toxicities of Grades 3 to 4 reported were for cholesterol and LDL cholesterol calculation; 2 subjects in the optimized

Q8W group and 1 subject in the optimized Q4W group.

Table 20 Summary of Maximum Extension Period Treatment Emergent Clinical Chemistry Toxicities Grades 3 to 4 (Extension Switch Population)

n (%)	Optimized Q8W IM (N=34)	Optimized Q4W IM (N=10)	Optimized IM Total (N=44)
Cholesterol (mmol/L)	2 (6)	1 (10)	3 (7)
LDL Cholesterol Calculation (mmol/L)	2 (6)	1 (10)	3 (7)
Creatine Kinase (IU/L)	2 (6)	0	2 (5)
Lipase (U/L)	1 (3)	1 (10)	2 (5)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	1 (3)	0	1 (2)
Glucose (mmol/L)	0	1 (10)	1 (2)
Hyperglycaemia (mmol/L)	0	1 (10)	1 (2)
Triglycerides (mmol/L)	1 (3)	0	1 (2)

Optimized Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks during Extension

Optimized Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks during Extension

Hematology

A summary of maximum Maintenance and Extension Period treatment-emergent hematological toxicities of Grades 3 to 4 in the randomized IM groups is provided in Table 21.

Table 21 Summary of Maximum Maintenance and Extension Period Treatment Emergent Hematology Toxicities Grades 3 to 4 (Randomized Q8W/Q4W) - Relative to Maintenance Baseline (Safety Maintenance Population)

n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Total (N=230)
Decreased Neutrophils ($10^9/L$)	3 (3%)	2 (2%)	5 (2%)
Decreased Hemoglobin (g/L)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Q8W IM: GSK744 LA 600 mg + TMC278 LA 900 mg IM every 8 Weeks (Q8W)
 Q4W IM: GSK744 LA 400 mg + TMC278 LA 600 mg IM every 4 Weeks (Q4W)

In the optimized IM groups, 1 subject in the optimized Q4W IM group had a Grade 3 hematological toxicity for decreased hemoglobin.

Urinalysis

A summary of post-baseline emergent urinalysis dipstick results for the Maintenance and Extension Period in the randomized IM groups, relative to maintenance baseline is provided in the report. No clinically relevant urinalysis abnormalities were reported in either of the randomized IM groups.

Electrocardiograms

Change from Baseline in ECG parameters at Week 256 were similar between the randomized IM arms and the optimized IM arms. None of the changes over time, including mean heart rate, Q, R, and S waves (QRS) duration, uncorrected QT interval, QT corrected for heart rate using Bazett's formula (QTcB), QT corrected for heart rate using Fridericia's formula (QTcF), PR or RR interval, were clinically significant.

QTc Intervals

At Baseline, QTcB and QTcF results were ≤ 450 msec in >99% and 100% of the randomized Q8W and Q4W IM groups, respectively. At Week 256,

QTcB and QTcF results were ≤ 450 msec in 93% and 96%, respectively. Eight (4%) subjects (5 Q8W, 3 Q4W) had QTcB results > 450 but ≤ 480 msec and 3 (2%) subjects (2 Q8W, 1 Q4W) had QTcF results > 450 but ≤ 480 msec. Four subjects (3 Q8W, 1 Q4W) in the randomized IM arms had calculated QTcB and QTcF results > 500 msec, with results outside seemingly plausible ranges. Upon closer review, these 4 subjects (445, 449, 667, 441) were noted to be from the same site with abnormally low RR intervals (≤ 125 msec) which were used to derive the corrected QTcB and QTcF results. The subjects' heart rates at the time of recording were within or close to normal limits, suggesting the available RR intervals were erroneous. These subjects had recorded uncorrected QT intervals ≤ 430 msec, and calculated QTcB and QTcF intervals ≤ 410 msec when using heart rate to correct the QT intervals. The Sponsor has confirmed that these RR intervals were erroneous and will reissue when these are available.

In the optimized IM groups, at the Extension Baseline, QTcB and QTcF results were ≤ 450 msec in 98% subjects. At Week 256, QTcB results in 3 subjects and QTcF in 1 subject (both in optimized Q8W group) had QTcB results > 450 but ≤ 480 msec. No subjects in the optimized IM arms had QTc results > 500 msec.

Vital Signs

No clinically relevant differences were observed in mean change from baseline to Week 256 in vital signs, including blood pressure and pulse rate, for both the randomized IM and optimized IM groups. Overall, the randomized IM groups had a median (IQR) weight gain of 4.3 (0.90, 8.90) kg at Week 256 compared with Baseline (Week -20). The optimized IM groups had a median (IQR) weight gain of 2.00 (-2.00, 4.20) kg compared with the Extension Baseline at Week 100. Median BMI (IQR) increased by 1.30 (0.1, 2.80) kg/m² in the randomized IM groups and 0.60 (-0.80, 1.30) kg/m² in the optimized IM groups.

22. Conclusion (summary)

Efficacy:


- Both IM dosing regimens (Q8W and Q4W) of CAB LA + RPV LA continued to demonstrate strong antiviral activity through 256 weeks of treatment in virologically suppressed subjects.
- At Week 256, subjects randomized to receive injectable dosing at Day 1, maintained virologic suppression (81% of the subjects; HIV-1 RNA <50 c/mL). Subjects receiving injectable dosing at Week 100, after 96 weeks of oral therapy with CAB and NRTIs, maintained virologic suppression (93% of the subjects; HIV-1 RNA <50 c/mL).
- There were no protocol-defined virologic failures in the Q4W treatment arm and only 1 in the Q8W treatment arm (before Week 48), which demonstrates sustained viral suppression.
- The proportion of subjects with no virologic data at the Week 256 window was higher in the Q4W IM arm (26%) compared with the Q8W IM arm (9%) driven by discontinuations due to AE/death, missing data, and other non-virologic reasons.
- Regarding increases in mean CD4+ cell count from Baseline, a good response continued to be observed across all groups with no significant differences between the randomized IM groups during the Maintenance and Extension Periods. In the Extension Period, the optimized Q4W IM group had an increase in mean CD4+ cell count from Baseline showing a good response, however, the optimized Q8W IM group had a decrease in mean CD4+ cell count; this difference was not clinically significant because of a small number of subjects in the optimized groups.

Safety:

- Over 256 weeks, the safety data from this randomized, open-label Phase IIb study are consistent with other Phase II and ongoing Phase III trials. No new AEs of clinical concern except for 1 subject where SAEs were observed after CAB LA + RPV LA

administration and considered to be the result of a post-injection reaction to RPV.

- During the Maintenance and Extension Periods, 3 deaths were reported (toxicity to various agents [not study drug related], epilepsy [not drug related] and myocardial infarction [drug related]) in the randomized Q4W IM group; there were no deaths in the randomized Q8W IM group. No fatal SAEs were reported in the optimized IM groups during the extension period.
- CAB LA + RPV LA continues to be well tolerated through Week 256 for both the Q8W and Q4W dosing regimens.
 - In the randomized IM group, 23% (Q4W IM group) and 22% (Q8W IM group) of subjects had SAEs in the study during the Maintenance and Extension Periods. Two subjects in Q4W IM group and 1 subject in Q8W IM group had SAEs related to the study drugs. Most of the serious events occurred in a single subject (with the exception of acute kidney injury, suicidal attempt, chest pain, intravertebral disc protrusion, overdose and toxicity to various agents) with no demonstrated trends per study arm. Sixteen percent of subjects in the optimized IM group were reported with SAEs during the extension period; all the SAEs were reported in 1 subject each except for pneumonia reported in 2 subjects in the optimized Q8W group.
 - The proportion of subjects with AEs leading to permanent discontinuation of investigational product during the Maintenance and Extension Periods was low (3%) in the Q8W IM group and slightly high (17%) in the randomized Q4W IM group. Except for injection site pain and Hepatitis C, all other AEs resulting in withdrawal, occurred in 1 subject each in any group. One subject in the optimized Q8W IM

	<p>group and another subject in the optimized Q4W IM group were reported with AEs leading to permanent discontinuation of investigational product. Injection site pain was the only AE that occurred in both the randomized and optimized IM groups that led to withdrawal from the study.</p> <ul style="list-style-type: none">• The majority of ISRs were mild or moderate in severity and resolved within a median duration of 3 days in the randomized IM subjects and 2 days in the optimized IM subjects. The reporting of ISRs diminished over time
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 - 25
Випробування ID-200056 (LATTE-2)

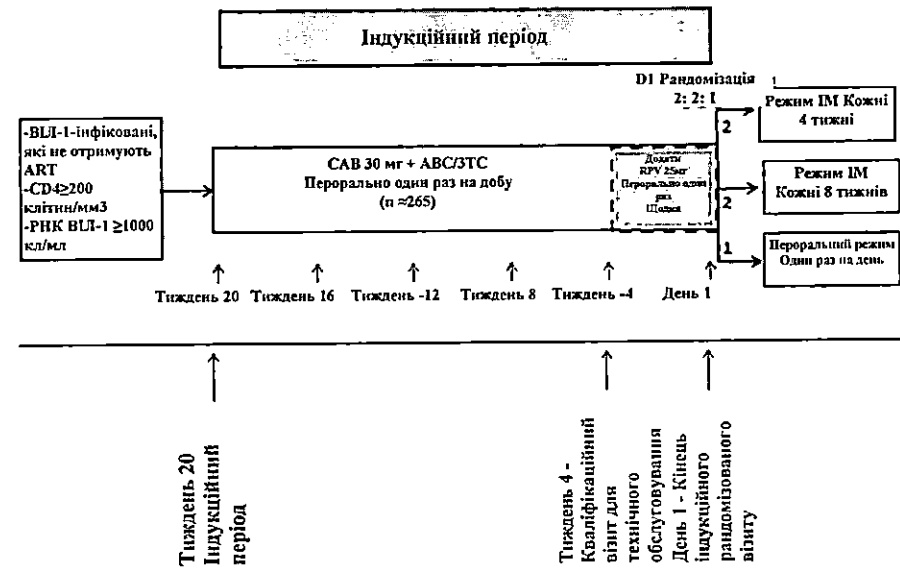
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<p>Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність 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</p> <p>Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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</p>
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	<p>Дослідження фази ІІb з оцінки внутрішньом'язової схеми тривалої дії GSK1265744 плюс TMC278 для підтримання вірусологічної супресії після індукції вірусологічної супресії пероральною схемою GSK1265744 плюс абакавір/ламівудин у ВІЛ-1-інфікованих дорослих суб'єктів, які не отримують антиретровірусну терапію - тиждень 256, дослідження 200056.</p> <p>Інші проміжні звіти, пов'язані з цим дослідженням, перераховані нижче,</p> <p>200056 Звіт за 32 тиждень: (Номер документа GSK 2015N246053_00) 200056 Звіт за 48 тиждень: (Номер документа GSK 2016N273084_00) 200056 Звіт за 96 тиждень: (Номер документа GSK 2017N337118_00) 200056 Звіт за тиждень 128: (Номер документа GSK 2018N360914_00) 200056 Звіт за 160 тиждень: (Номер документа GSK 2018N380094_00) 200056 Звіт про додаткове дослідження CSF: (Номер документа GSK 2018N367168_00)</p>

6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2b
7. Період клінічного випробування	з [28 квітня 2014] – [05 грудня 2019]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США, Канада, Іспанія, Франція, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 265 фактична кількість суб'єктів дослідження: 309
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінювали частку пацієнтів з рівнем рибонуклеїнової кислоти (РНК) вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) <50 кл/мл на 32-му тижні підтримувальної терапії, виходячи з наміру лікуватись (ІТТ-МЕ), використовуючи алгоритм Missing, Switch, or Discontinuing = Failure (MSDF). • Оцінювали частку суб'єктів з визначеними протоколом вірусологічними невдачами з плином часу. • Оцінювали частоту та тяжкість побічних реакцій (ПР) і лабораторних відхилень з плином часу. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінювали протівірусну активність, переносимість та безпеку препарату САВ 30 мг плюс АВС/ЗТС перорально один раз на добу протягом індукційного та підтримуючого періодів. • Оцінювали ефективність, переносимість та безпеку САВ LA 400 мг внутрішньовенно плюс RPV LA 600 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні та САВ LA 600 мг внутрішньовенно плюс RPV LA 900 мг кожні 8 тижнів порівняно з САВ 30 мг плюс АВС/ЗТС перорально один раз на день до 96 тижня підтримуючого періоду. • Охарактеризовано фармакокінетику (PK) САВ LA та RPV LA та досліджено взаємозв'язок між PK та фармакодинамікою (PD). • Оцінювали розвиток вірусної резистентності у суб'єктів з визначеною протоколом вірусологічною невдачею (PDVF). • Досліджено вплив різних демографічних базових характеристик та прихильності до лікування на вірусологічну відповідь на САВ та RPV з плином часу.

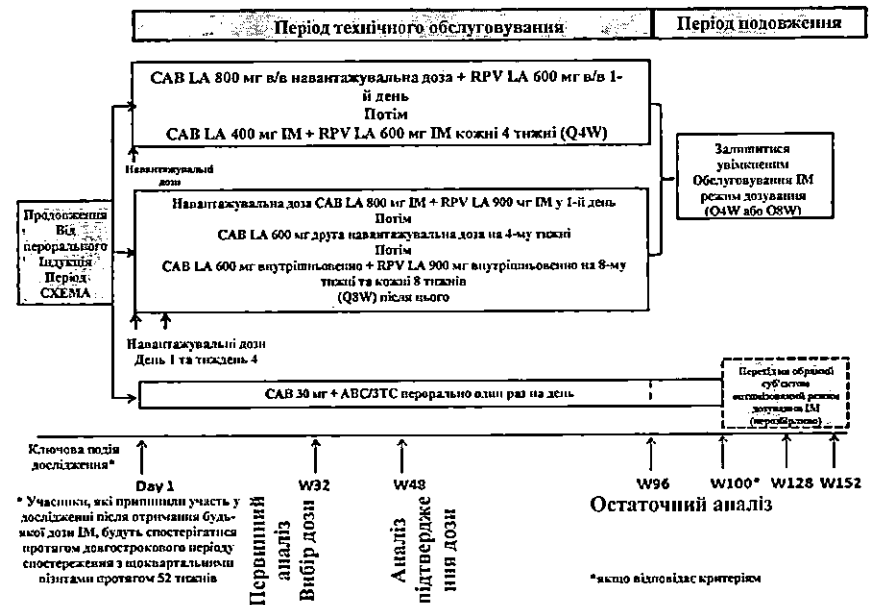
	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінювали задоволеність лікуванням пацієнтів, які приймали ін'єкційні схеми тривалої дії, порівняно з пацієнтами, які приймали пероральні схеми, до 96-го тижня підтримуючого періоду. • Оцінювали зміну задоволеності лікуванням у пацієнтів, які приймали як ін'єкційні, так і пероральні препарати тривалої дії, до 32-го тижня підтримуючого періоду. • Оцінювали прихильність до лікування з плином часу.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження 200056 було рандомізованим, багатоцентровим, відкритим, з паралельними групами, тричастинним дослідженням фази 2b, яке проводилося за участю ВІЛ-1-інфікованих дорослих, які отримують антиретровірусну терапію (ART), що не приймають ART. Це дослідження складалося зі скринінгового періоду, індукційного періоду, підтримуючого періоду, періоду продовження та довготривалого періоду спостереження (лише для осіб, які припинили прийом ін'єкційних препаратів). Вважалося, що учасник завершив дослідження, якщо він пройшов індукційний та підтримуючий період до 96-го тижня. Схематична діаграма зображена на рисунку 1.</p>

Рисунок 1 Схема дослідження

Індукційний період



Період обслуговування та продовження



12. Основні критерії включення

- Суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 18 років, які були ВІЛ-1 інфіковані (РНК ВІЛ-1 ≥ 1000 копій/мілілітр [к/мл]).
- Жінки з дітородним потенціалом були включені в дослідження, якщо вони погоджувалися використовувати адекватні засоби контрацепції протягом усього періоду дослідження і щонайменше 52 тижнів після припинення прийому ін'єкційних препаратів.
- Кількість клітин кластера диференціювання 4+ (CD4+) ≥ 200 клітин/мм³ (або вище відповідно до місцевих рекомендацій).
- Наївна антиретровірусна терапія (не більше 10 днів попередньої терапії будь-яким антиретровірусним препаратом після встановлення діагнозу ВІЛ-1). Будь-який попередній контакт з інгібітором ВІЛ-інтегрази або нуклеозидним інгібітором

зворотної транскриптази [NNRTI] виключався).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Досліджуваний продукт	Міцність та упаковка	Номери серій
CAB	Таблетки по 30 мг; по 34 таблетки у флаконі	132379467 142380101 142382219 142384489
CAB LA	200 мг/мл суспензії для ін'єкцій; по 2 мл у флаконі	142380750 142381404 142383996 142384888 142387406
RPV	Таблетки по 25 мг; по 30 таблетки у флаконі	DCL5401 FCL6400
RPV LA	300 мг/мл суспензії для ін'єкцій; по 2 мл у флаконі	13J21 / G001 14D22/G001
ABC/3TC	600 мг ABC/300 мг 3TC FDC таблетки; по 30 таблеток у флаконі	R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791

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

НД

15. Супутня терапія

Дозволені препарати:

Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні) призначалися тільки за медичними показаннями під час дослідження. Суб'єктам було рекомендовано повідомляти дослідника про будь-які поточні або запропоновані супутні ліки, як рецептурні, так і безрецептурні, через потенційну можливість взаємодії між такими препаратами та досліджуваними лікарськими засобами.

Заохочувалася хіміопротекція ВІЛ-асоційованих станів, якщо це було доцільно, на розсуд суб'єкта та його лікаря. Всі супутні ліки, препарати

	<p>крові та вакцини, прийняті під час дослідження, були зареєстровані в електронній картці пацієнта із зазначенням дат прийому.</p> <p>Оскільки вакцини, не пов'язані з ВІЛ, можуть викликати тимчасове підвищення рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові, рекомендується робити щеплення, якщо це необхідно, під час або одразу після планового візиту, після того, як будуть взяті всі лабораторні аналізи. Такий підхід мінімізував ризик неспецифічного підвищення рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі при наступному плановому обстеженні.</p> <p>Інші ін'єкційні препарати для ін'єкцій були дозволені, але вводилися за межами місця введення ІР.</p> <p>Тільки пероральне застосування: Антацидні препарати, що містять двовалентні катіони (наприклад, алюміній, кальцій і магній), приймали щонайменше за 2 години до або щонайменше через 4 години після прийому САВ і RPV, а H2-антагоністи - щонайменше за 12 годин до або щонайменше через 4 години після прийому САВ і RPV.</p> <p>Одночасний прийом полівітамінів був прийнятним.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл на 32-му тижні підтримувальної терапії на основі популяції ІТТ-МЕ з використанням алгоритму MSDF. • Частка суб'єктів з визначеними протоколом вірусологічними невдачами з плином часу. <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка осіб з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <200 кл/мл та <50 кл/мл з плином часу. • Абсолютні значення та зміна від базового рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові.

	<ul style="list-style-type: none"> • Абсолютні значення та зміни від початкового рівня кількості CD4+ клітин. • Частота прогресування захворювання (ВІЛ-асоційовані стани, синдром набутого імунodefіциту [СНІД] та смерть). • Абсолютні значення та зміни лабораторних показників у часі. • Частка суб'єктів з визначеними протоколом вірусологічними невдачами з плином часу. • Параметри плазмової концентрації для САВ LA та RPV LA (C trough та концентрації після дози [~максимальна концентрація препарату в плазмі (Cmax)]) протягом Періоду підтримувальної терапії. • Плазмові концентрації САВ і RPV для визначення моменту досягнення стаціонарного стану для кожного режиму LA САВ і RPV. • Досліджувався зв'язок між параметрами плазмового РК та РНК ВІЛ-1 у плазмі, кількістю CD4+ клітин та/або виникненням ПР до 48-го тижня підтримувальної терапії. • Частота виникнення генотипічної та фенотипічної резистентності до САВ, RPV та інших ART, що виникають під час лікування. • Підсумуйте задоволеність лікуванням за допомогою опитувальника задоволеності лікуванням ВІЛ-інфекції (HIVTSQ(s)) протягом певного часу (до 96-го тижня підтримувальної терапії). • Виміряйте зміну задоволеності лікуванням за допомогою Опитувальника зміни задоволеності лікуванням ВІЛ (HIVTSQ(c)) з плином часу (до 32-го тижня підтримувальної терапії). • Підсумуйте повідомлення суб'єкта про прихильність до лікування за допомогою опитувальника щодо лікування ВІЛ-інфекції (HIVMQ) протягом певного періоду часу.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинна та вторинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота і тяжкість ПР та лабораторних відхилень з плином часу.
18. Статистичні методи	Дослідження було розроблене з метою оцінки ефективності та безпечності

препаратів CAB LA 400 мг внутрішньовенно плюс RPV LA 600 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні та CAB LA 600 мг внутрішньовенно плюс RPV LA 900 мг внутрішньовенно кожні 8 тижнів порівняно з CAB 30 мг один раз на добу плюс ABC/3TC один раз на добу до 32-го тижня підтримуючого періоду лікування.

Щоб стверджувати про позитивний результат, було перевірено такі гіпотези:

- Нульова гіпотеза (H0): Частота відповіді для схеми з двох препаратів CAB LA плюс RPV LA \leq CAB плюс ABC/3TC -10%
- Альтернативна гіпотеза (H1): Частота відповіді для схеми з двох препаратів CAB LA плюс RPV LA $>$ CAB плюс ABC/3TC -10%

Розмір вибірки у 45 осіб у групі перорального лікування та по 90 осіб у групі внутрішньовенного лікування був обраний таким чином, щоб забезпечити високу ймовірність того, що лікування двома препаратами тривалої дії зі справді поганою відповіддю порівняно з CAB один раз на день плюс ABC/3TC один раз на день не буде вивчатися далі, водночас дозволяючи формально враховувати інші фактори, якщо ефективність між групами лікування буде подібною. Передбачалося, що 85% учасників будуть мати вірусну супресію до 16-го тижня, і приблизно 265 учасників будуть зараховані для того, щоб мати 225 учасників, рандомізованих на 1-й день.

Дослідження було спрямоване на перевірку порівнянності схеми з двох препаратів CAB LA плюс RPV LA та CAB 30 мг один раз на добу плюс ABC/3TC. Первинне порівняння, що нас цікавить, було виконано з використанням байєсівської моделі ймовірності. Якщо апостеріорна ймовірність того, що різниця була більшою, ніж -10%, була великою (тобто $\geq 90\%$), то було надано достатньо статистичних доказів для позитивного результату. Частота відповіді 82% у схемі з двох препаратів CAB LA плюс RPV LA (порівняно з частотою відповіді 92% у схемі CAB плюс ABC/3TC) призведе до відхилення нульової гіпотези з імовірністю приблизно 0,064 (помилка I типу). Наведений розмір вибірки навряд чи дозволив би відібрати випадкову вибірку, яка б зробила хибний висновок про те, що схема з двох препаратів CAB LA плюс RPV LA є порівнянною зі схемою

СAB плюс ABC/ЗТС, якби частота відповіді дійсно становила 82% проти 92% відповідно. Якщо при застосуванні схеми з двох препаратів САВ LA плюс RPV LA частота відповіді перевищувала 92%, то існувала висока ймовірність відхилення нульової гіпотези і правильного висновку про те, що схема з двох препаратів САВ LA плюс RPV LA була щонайменше такою ж ефективною, як САВ плюс ABC/ЗТС.

Врахування попередніх переконань та інформації про параметри популяції є обов'язковою частиною будь-якої байєсівської ймовірнісної моделі. Зроблені припущення допоможуть отримати більш надійну оцінку, коли попередні переконання поєднуються зі спостережуваними даними, ніж тільки з даними, за умови, що переконання були обґрунтованими. Таким чином, у дослідженні використовувався бета-розподіл (23, 2) з середньою частотою відповіді 92%, з 97,5 процентилем 99% і 2,5 процентилем 78%. Крім того, було зроблено припущення про неінформативність попереднього переконання щодо частоти відповіді для схеми з двох препаратів САВ LA плюс RPV LA. Тому в дослідженні буде консервативно використано бета-розподіл (1, 1).

Популяція всіх суб'єктів дослідження складалася з усіх суб'єктів, які пройшли відбір для включення в дослідження.

Популяція ІТТ-Е складалася з усіх зареєстрованих учасників, які отримали принаймні 1 дозу ІР протягом індукційного періоду. Популяція ІТТ-Е була використана для аналізу ефективності даних індукційного періоду (з 20-го тижня по 1-й день).

Популяція ІТТ-МЕ складалася з усіх рандомізованих суб'єктів, які отримали принаймні 1 дозу ІР протягом підтримуючого періоду дослідження. Суб'єкти аналізувалися відповідно до рандомізованого лікування незалежно від того, яке лікування вони фактично отримували. Популяція ІТТ-МЕ була основною популяцією для аналізу ефективності.

Рандомізована популяція складалася з усіх суб'єктів, які були рандомізовані в дослідженні і були використані для складання списків даних вибіркової популяції дослідження.

Популяція осіб, які отримували лікування за протоколом (РР-МЕ),

складалася з учасників популяції ITT-ME, за винятком грубих порушників протоколу (вони були визначені в Плані звітності та аналізу [RAP] цього дослідження). Популяція PP- ME була вторинною для цілей ефективності.

Популяція PK включала всіх суб'єктів, які отримували CAB та/або RPV і пройшли відбір зразків PK під час дослідження та надали дані про концентрацію CAB та/або RPV у плазмі крові, які можна було б оцінити. Суб'єкти з цієї популяції були включені в аналіз PK.

Безпечна популяція складалася з усіх зареєстрованих суб'єктів, які зазнали впливу досліджуваного продукту, за винятком суб'єктів, які мали задокументовані докази того, що вони не отримували жодної кількості досліджуваного продукту протягом періоду підтримуючого терапевтичного лікування. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до фактично отриманого лікування. Популяція безпеки була основною популяцією для аналізу безпеки даних індукційного періоду.

Популяція підтримки безпеки складалася з усіх суб'єктів, які вступили в період підтримки і отримали щонайменше 1 дозу IP. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до фактично отриманого лікування. Популяція безпечного технічного обслуговування була основною популяцією для аналізу безпеки даних періоду технічного обслуговування. Первинний набір даних для аналізу ефективності базувався на популяції ITT-ME. Набір даних ефективності включав MSDF (також відомий як Snapshot) для частки пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові, яка була нижчою за попередньо визначений поріг (наприклад, <200 кл/мл та <50 кл/мл). Первинний аналіз ефективності проводився на 32-му тижні на основі частки пацієнтів у популяції ITT-ME з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл з використанням підходу MSDF, ідентичного чинному визначенню алгоритму Snapshot Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA). Первинне порівняння порівнювало частоту відповіді в кожній групі дозування ІМ з групою перорального контролю з використанням описаної вище моделі байєсівської ймовірності. Була розрахована ймовірність (частота відповіді для в/в введення > частота відповіді для перорального введення -10%).

Популяція довгострокового спостереження з безпеки складалася з усіх суб'єктів, які отримували щонайменше 1 дозу CAB LA та/або RPV LA, які

припинили прийом ІР/вийшли з Періоду підтримуючої терапії та мали щонайменше 1 візит до клініки протягом Періоду довгострокового спостереження. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до фактичного лікування, отриманого протягом Періоду підтримуючого лікування. Ця популяція була використана для отримання додаткових даних про безпеку в довгостроковому періоді спостереження.

Генотипова та фенотипова популяції PDVF склалися з усіх суб'єктів популяції ІТТ-Е, які мали доступні дані про генотипову та фенотипову резистентність на момент проведення PDVF, відповідно, на момент початку лікування. Ці популяції були використані для аналізу генотипу та фенотипу, що виникають при лікуванні та після лікування.

Популяція Extension Switch включала всіх учасників, рандомізованих у групу перорального прийому 30 мг + АВС/ЗТС, які перейшли на оптимізований режим дозування ІМ за власним вибором (або Q8W, або Q4W) та отримали щонайменше 1 дозу протягом періоду продовження дослідження. Популяція Extension Switch була використана для оцінки безпеки та ефективності оптимізованих режимів дозування ІМ протягом періоду продовження.

Популяція генотипової та фенотипової резистентності PDVF складалася з усіх суб'єктів, які входили до групи продовження лікування, з наявними даними щодо генотипової та фенотипової резистентності на момент початку лікування PDVF протягом періоду продовження лікування. Ця популяція була використана для аналізу періоду пролонгації на фоні лікування, а також генотипу та фенотипу, що виникають при лікуванні.

Популяція перемикача продовження за протоколом (PP-ES) складалася з учасників популяції перемикача продовження з відхиленнями від протоколу під час або після першого введення навантажувальної дози ІМ (100-й тиждень). Ця популяція була використана для допоміжного аналізу проміжної та кінцевої точок Тижня 128 та Тижня 160. Такий допоміжний аналіз не проводився б, якби популяція PP-ES складала більше 95% від популяції Extension Switch.

Порівнянність між частотою відповідей у Q8W та Q4W також оцінювалася за допомогою моделі байєсівської ймовірності. Цей аналіз припускав

	<p>неінформативний бета (1,1) попередній розподіл для кожної частоти відповіді на схему ІМ. Була розрахована апостеріорна ймовірність того, що абсолютна різниця в лікуванні була меншою за 10%. Апостеріорна ймовірність >90% була попередньо визначена як вага статистичних доказів; необхідних для того, щоб зробити висновок, що 2 режими дозування ІМ є еквівалентними з точки зору підтримки вірусологічної супресії.</p> <p>Незалежний комітет з моніторингу даних (IDMC) розглянув проміжні результати аналізу на 1-й день (всі учасники, які завершили індукційний період) та 24-й тиждень (~50% учасників, які завершили 24-й тиждень підтримуючого періоду). До проміжних аналізів були включені всі наявні дані, в тому числі дані за межами визначеного періоду часу, за винятком аналізу 1-го дня, який включав лише дані індукційного періоду. Метою цих запланованих аналізів було оцінити ефективність, безпеку та переносимість на ранніх етапах дослідження, з можливістю відміни субоптимальної схеми лікування до того, як всі суб'єкти перейдуть до підтримуючого періоду дослідження. Спонсор був сліпим до проміжного аналізу 24-го тижня. Також проводився постійний моніторинг PDVF.</p> <p>Цей проміжний графік аналізу не потребував поправки на кратність, оскільки не було ймовірності хибнопозитивного результату в жодному з проміжних аналізів, проведених до 32-го тижня, і оскільки аналізи на 48-му і 96-му тижнях були використані для подальшої характеристики довгострокового профілю безпеки та ефективності САВ. Оскільки жодна гіпотеза не була перевірена на відхилення під час постійного моніторингу вірусологічної відповіді, поправка на кратність не проводилася.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Короткий огляд демографічних характеристик (популяція ІТТ-Е)</p>

	Демографічна характеристика	Пероральні САВ 30 мг N=309
	Вік (років)	
	Сер. знач.	36,6
	Стандартне відхилення (SD)	10,39
	Медіана	35,0
	хвилин	19
	Максимум	64
	Стать, n (%)	
	Жіноча	27(9)
	Чоловіча	282 (91)
	Етнічна приналежність, n (%)	
	Латиноамериканці/ латиноамериканці	51(17)
	Не іспаномовні/ латиноамериканці	258(83)
	Раса, n (%)	
	Європеїдна раса	246 (80)
	Афро-американського/африканського походження	46(15)
	Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	10(3)
	Азіатська раса	4(1)
	Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану	1(<1)
	Афро-американського/африканського походження та Білошкірі	2(<1)
20. Результати ефективності	<p>Результати ефективності:</p> <p>Результати дослідження на основі алгоритму знімків</p> <p>На 256-му тижні 88% (група Q8W IM) та 74% (група Q4W IM) пацієнтів, рандомізованих для отримання ін'єкційних доз, зберігали вірусологічну супресію (РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл). Частка пацієнтів без вірусологічних даних на 256-му тижні була вищою в групі Q4W IM (26%) порівняно з групою Q8W IM (9%), що пояснюється припиненням лікування через ПР/смерть та інші невірусологічні причини (відхилення від протоколу, відмова пацієнта від лікування, втрата для подальшого спостереження, рішення лікаря) (Таблиця 5).</p>	

Таблиця 5 Зведені результати дослідження (<50 копій/мл) на тижні 256 - Аналіз моментальних знімків (MSDF) (рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) (популяція ITT-ME)

Результат, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл	101(88)	85 (74)	186 (81)
-РНК ВІЛ-1 ≥50 кл/мл	4(3)	0	4(2)
Припинено через недостатню ефективність	1(<1)	0	1(<1)
Припинено з іншої причини, але не нижче порогового значення	3(3)	0	3(1)
Відсутність вірусологічних даних на 256-му тижні	10(9)	30 (26)	40 (17)
Припинено через ПР або смерть	2(2)	18 (16)	20 (9)
Припинено з інших причин	8(7)	11 (10)	19(8)
Пропущені дані під час вікна, але під час дослідження	0	1(<1)	1(<1)

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

На 256-му тижні 94% пацієнтів оптимізованої схеми Q8W та 90% пацієнтів оптимізованої схеми Q4W зберігали вірусологічну супресію (РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл) (табл. 6).

Таблиця 6 Зведені результати дослідження (<50 копій/мл) на тижні 256 - Аналіз знімків (MSDF) (популяція комутаторів розширення)

Результат, n (%)	Оптимізовано	Оптимізовано	Оптимізовано
	Q8W IM (N=34)	Q4W IM (N=10)	IM Загалом (N=44)
РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл	32(94)	9(90)	41 (93)
-РНК ВІЛ-1 ≥50 кл/мл	1(3)	0	1(2)
Припинено через недостатню ефективність	1(3)	0	1(2)
Відсутність вірусологічних даних на 256-му тижні	1(3)	1 (10)	2 (5)
Припинено через ПР або смерть	1(3)	1 (10)	2 (5)

Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження
 Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження

РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл з часом

Стійка протівірусна відповідь спостерігалася в обох групах лікування до 256-го тижня підтримуючого та продовженого періоду з однаковою частотою відповіді на початку до 48-го тижня. Після 48-го тижня спостерігалася вища частота відповіді при застосуванні схеми Q8W порівняно зі схемою Q4W через припинення лікування через ПР/смерть або з інших невірусологічних причин (табл. 7).

Таблиця 7 Частка осіб з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 копій/мл за Візит під час періоду підтримання та продовження - аналіз моментальних знімків (MSDF) (рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) (популяція ITT-ME)

Момент часу, n/N (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
День 1/Початковий рівень обслуговування	109/115(95)	114/115 (>99)	223/230 (97)
Тиждень 4	112/115(97)	113/115(98)	225/230 (98)
Тиждень 8	113/115(98)	111/115(97)	224/230 (97)
Тиждень 12	110/115(96)	112/115(97)	222/230 (97)
Тиждень 16	112/115(97)	110/115(96)	222/230 (97)
Тиждень 20	112/115(97)	112/115(97)	224/230 (97)
Тиждень 24	110/115(96)	107/115(93)	217/230 (94)
Тиждень 28	104/115(90)	106/115(92)	210/230 (91)
Тиждень 32	109/115(95)	108/115 (94)	217/230 (94)
Тиждень 36	109/115(95)	104/115(90)	213/230 (93)
Тиждень 40	106/115(92)	105/115(91)	211/230 (92)
Тиждень 44	107/115(93)	104/115 (90)	211/230 (92)
Тиждень 48	106/115(92)	105/115(91)	211/230 (92)

Момент часу, n/N (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Тиждень 56	108/115(94)	104/115(90)	212/230 (92)
Тиждень 64	109/115(95)	103/115(90)	212/230 (92)
Тиждень 72	109/115(95)	103/115(90)	212/230 (92)
Тиждень 80	109/115(95)	100/115(87)	209/230 (91)
Тиждень 88	109/115(95)	99/115(86)	208/230 (90)
Тиждень 96	108/115(94)	101/115(88)	209/230 (91)
Тиждень 100	НД	100/115(87)	100/115(87)
Тиждень 104	106/115(92)	98/115(85)	204/230 (89)
Тиждень 108	НД	96/115 (83)	96/115(83)
Тиждень 112	106/115(92)	98/115 (85)	204/230 (89)
Тиждень 128	104/115(90)	97/115(84)	201/230 (87)
Тиждень 144	105/115(91)	97/115(84)	202/230 (88)
Тиждень 160	104/115(90)	95/115(83)	199/230 (87)
Тиждень 176	103/115(90)	94/115(82)	197/230 (86)
Тиждень 192	102/115(89)	93/115(81)	195/230 (85)
Тиждень 208	102/115(89)	92/115(80)	194/230 (84)
Тиждень 224	101/115(88)	87/115(76)	188/230 (82)
Тиждень 240	101/115(88)	86/115(75)	187/230 (81)
Тиждень 256	101/115(88)	85/115(74)	186/230 (81)

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

Після 156 тижнів терапії LA у продовженому періоді оптимізовані групи IM продемонстрували стійку противірусну відповідь. Ці дані слід інтерпретувати з обережністю, оскільки розмір вибірки для оптимізованих рукавів IM був невеликим. На 256-му тижні частка пацієнтів, у яких зберігалася вірусологічна супресія, була подібною в оптимізованій групі Q8W IM (94%) та оптимізованій групі Q4W IM (90%) (табл. 8).

Таблиця 8 Частка осіб з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 копій/мл за Відвідування в період продовження - аналіз миттєвих знімків (MSDF) (популяція перемикачів продовження)

Момент часу, n/N (%)	Оптимізовано Q8W IM (N=34)	Оптимізовано Q4W IM (N=10)	Оптимізовано IM Загалом (N=44)
Розширення Початковий рівень/тиждень 100	34/34 (100)	10/10(100)	44/44 (100)
Тиждень 104	33/34 (97)	10/10(100)	43/44 (98)
Тиждень 108	НД	10/10(100)	10/10(100)
Тиждень 112	31/34 (91)	10/10(100)	41/44 (93)
Тиждень 116	НД	9/10 (90)	9/10 (90)
Тиждень 120	29/34 (85)	9/10 (90)	38/44 (86)
Тиждень 124	НД	10/10(100)	10/10(100)
Тиждень 128	33/34 (97)	10/10(100)	43/44 (98)
Тиждень 144	33/34 (97)	10/10(100)	43/44 (98)
Тиждень 160	33/34 (97)	10/10(100)	43/44 (98)
Тиждень 176	33/34 (97)	9/10 (90)	42/44 (95)
Тиждень 192	33/34 (97)	9/10(90)	42/44 (95)
Тиждень 208	33/34 (97)	9/10 (90)	42/44 (95)
Тиждень 224	32/34 (94)	9/10 (90)	41/44 (93)
Тиждень 240	32/34 (94)	9/10 (90)	41/44 (93)
Тиждень 256	32/34 (94)	9/10 (90)	41/44 (93)

Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження
 Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження

Зміна кількості CD4+ клітин порівняно з вихідним рівнем

Збільшення кількості CD4+ клітин порівняно з вихідним рівнем спостерігалось в усіх групах, окрім оптимізованої групи Q8W, в якій спостерігалось незначне зниження (табл. 9 і табл. 10).

Таблиця 9 Зведені дані про зміну кількості CD4+ клітин порівняно з початковим рівнем (клітини/мм3) за відвідуванням - підтримання та продовження (рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) (популяція ІТТ-медиків)

CD4+ Зміна від Початкова лінія, клітини/мм3	Q8W IM N = 115	Q4W IM N = 115	Загалом IM N = 230
Початковий рівень/тиждень -20	n=115	n=115	n=230
Середнє значення (SD)	486,6(184,44)	503,9 (187,86)	495,2 (185,95)
Серединне значення (IQR)	449,0(343,0; 618,0)	499,0 (359,0; 624,0)	476,5(350,0; 619,0)
День 1	n=115	n=115	n=230
Середнє значення (SD)	179,2 (176,06)	176,4 (204,48)	177,8(190,39)
Серединне значення (IQR)	162,0 (640,271. 0)	156,0 (78,0; 270,0)	160,0 (76,0, 270,0)
Тиждень 32	n=112	n=108	n=220
Середнє значення (SD)	264,4 (247,84)	263,7 (217,74)	264,1 (233,02)
Серединне значення (IQR)	226,0 (107,5; 330,0)	241.5(138.0, 347.5)	227,5(114,0, 338,0)
Тиждень 48	n=112	n=104	n=216
Середнє значення (SD)	285,8 (232,20)	266,3 (230,54)	276,4 (231,07)
Серединне значення (IQR)	248,0 (151,5; 346,5)	258,0 (132,5, 355,0)	255,5(144,5, 348,5)
Тиждень 96	n=109	n=100	n=209
Середнє значення (SD)	257,5 (192,25)	270,6 (210,99)	263,8 (201,05)
Серединне значення (IQR)	239,0 (111,0, 359,0)	225,5 (144,5; 393,0)	231,0(130,0, 371,0)
Тиждень 104	n=104	n=99	n=203
Середнє значення (SD)	276,6 (211,73)	309,6 (251,51)	292,7 (231,99)
Серединне значення (IQR)	240,5 (151,0; 368,5)	290,0(158,0, 419,0)	264,0(151,0, 392,0)
Тиждень 112	n=106	n=99	n=205
Середнє значення (SD)	262,4 (201,63)	336,3 (265,03)	298,1 (236,73)
Серединне значення (IQR)	234,5 (140,0; 364,0)	298,0 (165,0, 444,0)	264,0(149,0, 396,0)
Тиждень 128	n=105	n=99	n=204
Середнє значення (SD)	286,4 (212,48)	297,4 (230,90)	291,7 (221,13)
Серединне значення (IQR)	249,0 (142,0, 413,0)	275,0 (93,0; 443,0)	263,5 (139,5, 432,0)
Тиждень 144	n=106	n=98	n=204
Середнє значення (SD)	273,9 (229,09)	329,8 (223,90)	300,7 (227,78)
Серединне значення (IQR)	267,0 (122,0; 398,0)	305,5 (187,0, 455,0)	286,5 (146,5, 421,0)

Тиждень 160	n=103	n=94	n=197
Середнє значення (SD)	308,6 (224,80)	315,0 (250,56)	311,6 (236,85)
Серединне значення (IQR)	276,0 (156,0, 442,0)	286,0 (122,0, 445,0)	282,0(152,0, 442,0)
Тиждень 176	n=104	n=93	n=197
Середнє значення (SD)	320,4 (254,26)	362,7 (249,42)	340,4 (252,24)
Серединне значення (IQR)	282,5 (171,0, 446,0)	352,0 (215,0, 493,0)	315,0 (184,0, 477,0)
Тиждень 192	n=103	n=93	n=196
Середнє значення (SD)	313,1 (235,06)	375,9 (260,94)	342,9 (249,03)
Серединне значення (IQR)	271,0 (151,0, 479,0)	321,0 (195,0; 505,0)	301,0 (166,0, 482,0)
Тиждень 208	n=103	n=92	n=195
Середнє значення (SD)	315,6 (232,04)	371,3 (258,01)	341,9 (245,58)
Серединне значення (IQR)	271,0 (149,0, 439,0)	347,5 (197,0, 492,5)	295,0(179,0, 479,0)
Тиждень 224	n=102	n=87	n=189
Середнє значення (SD)	299,3 (216,54)	347,3 (221,99)	321,4 (219,80)
Серединне значення (IQR)	274,5 (137,0, 440,0)	294,0 (200,0, 483,0)	286,0(173,0, 459,0)
Тиждень 240	n=102	n=87	n=189
Середнє значення (SD)	346,5 (262,20)	358,7 (240,77)	352,1 (251,97)
Серединне значення (IQR)	304,0 (194,0, 443,0)	311,0 (208,0, 496,0)	308,0 (200,0, 462,0)
Тиждень 256	n=102	n=85	n=187
Середнє значення (SD)	326,3 (218,24)	396,3 (294,27)	358,1 (257,28)
Серединне значення (IQR)	311,0 (168,0, 430,0)	364,0 (206,0; 523,0)	337,0(184,0, 476,0)

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 930 мг внутрішньовенно кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

IQR = інтерквартильний розмах; SD = стандартне відхилення

Таблиця 10 Зведені дані про зміну кількості CD4+ клітин порівняно з початковим рівнем (клітини/мм3) за відвідуванням - період продовження (населення, що переключилося на продовження)

CD4+ Зміна від початкового рівня, клітин/мм3	Оптимізовано Q8W IM N = 34	Оптимізовано Q4W IM N = 10	Оптимізовано IM Загалом N = 44
Розширене дослідження	n=34	n=10	n=44
Початковий рівень/тиждень 100			
Середнє значення (SD)	979,8 (302,63)	823,7 (339,99)	944,3 (314,42)
Серединне значення (IQR)	987,5 (747,0; 1093,0)	754,0 (644,0, 962,0)	872,5 (721,0; 1077,5)
Тиждень 104	n=34	n=10	n=44
Середнє значення (SD)	-55,6 (241,84)	49,4 (188,43)	-31,7 (233,02)
Серединне значення (IQR)	-34,0 (-141,0; 63,0)	-5,0 (-62,0, 113,0)	-16,5 (-120,5; 69,5)
Тиждень 108	-	n=10	n=10
Середнє значення (SD)	-	-18,7(158,08)	-18,7(158,08)
Серединне значення (IQR)	-	-23,5 (-104,0, 116,0)	-23,5 (-104,0, 116,0)
Тиждень 112	n=32	n=10	n=42
Середнє значення (SD)	-17,4 (209,80)	81,4(110,65)	6,1 (194,37)
Серединне значення (IQR)	29,0 (-137,0; 93,0)	47,5 (15,0, 165,0)	37,0 (-89,0, 113,0)
Тиждень 116	-	n=10	n=10
Середнє значення (SD)	-	94,9(132,13)	94,9 (132,13)
Серединне значення (IQR)	-	53,0 (5,0; 209,0)	53,0 (5,0, 209,0)
Тиждень 120	n=30	n=9	n=39
Середнє значення (SD)	-55,1 (230,42)	34,2 (166,29)	-34,5 (218,61)
Серединне значення (IQR)	-47,0 (-117,0; 57,0)	-14,0 (-56,0, 66,0)	-38,0 (-107,0, 66,0)
Тиждень 124	-	n=10	n=10
Середнє значення (SD)	-	27,8(163,02)	27,8 (163,02)
Серединне значення (IQR)	-	23,0 (-98,0; 119,0)	23,0 (-98,0, 119,0)
Тиждень 128	n=29	n=9	n=38
Середнє значення (SD)	-6,5(191,21)	106,0 (249,07)	20,2 (208,40)
Серединне значення (IQR)	0 (-118,0; 115,0)	146,0 (-57,0, 173,0)	3,5 (-114,0, 146,0)
Тиждень 144	n=33	n=10	n=43
Середнє значення (SD)	-29,4 (260,90)	32,4 (146,87)	-15,0 (239,12)
Серединне значення (IQR)	-11,0 (-243,0; 154,0)	35,0 (-46,0, 97,0)	-5,0 (-210,0, 154,0)

Тиждень 160	n=33	n=10	n=43
Середнє значення (SD)	-17,2(263,57)	50,2 (193,24)	-1,6 (248,52)
Серединне значення (IQR)	-6,0 (-93,0; 134,0)	-17,5 (-91,0; 125,0)	-6,0 (-93,0; 134,0)
Тиждень 176	n=33	n=9	n=42
Середнє значення (SD)	-60,6 (249,93)	99,4 (162,94)	-26,3 (241,56)
Серединне значення (IQR)	-32,0 (-255,0; 156,0)	79,0 (-3,0; 249,0)	-9,0 (-216,0; 175,0)
Тиждень 192	n=33	n=9	n=42
Середнє значення (SD)	-22,0 (254,33)	69,7 (151,82)	-2,4 (237,56)
Серединне значення (IQR)	18,0 (-208,0; 162,0)	79,0 (-48,0; 164,0)	22,0 (-187,0; 164,0)
Тиждень 208	n=33	n=9	n=42
Середнє значення (SD)	-25,2 (226,02)	35,3 (221,25)	-12,2 (223,72)
Серединне значення (IQR)	-37,0 (-168,0; 92,0)	13,0 (-87,0; 66,0)	-24,5 (-136,0; 92,0)
Тиждень 224	n=32	n=9	n=41
Середнє значення (SD)	-64,1 (244,46)	84,7 (177,88)	-31,4 (237,76)
Серединне значення (IQR)	-51,0 (-311,0; 100,0)	33,0 (8,0; 285,0)	3,0 (-188,0; 106,0)
Тиждень 240	n=33	n=9	n=42
Середнє значення (SD)	-10,9 (251,07)	96,4(166,11)	12,1 (237,85)
Серединне значення (IQR)	-24,0 (-169,0; 89,0)	55,0 (-47,0; 229,0)	6,5 (-147,0; 139,0)
Тиждень 256	n=32	n=9	n=41
Середнє значення (SD)	-14,4 (319,46)	211,4 (317,58)	35,2 (328,96)
Серединне значення (IQR)	29,5 (-109,5; 171,0)	152,0 (2,0; 219,0)	43,0 (-64,0; 198,0)

Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження
Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження

21. Результати безпеки

«Пов'язаний з наркотиками» означає оцінку дослідником причинно-наслідкового зв'язку, якщо не вказано інше.

У звіті наведено короткий огляд випадків ПР підтримуючого та пролонгованого періодів, зареєстрованих у рандомізованих групах IM. У всіх суб'єктів було щонайменше 1 ПР. Найпоширенішою ПР була біль у місці ін'єкції (98%), а найпоширенішою реакцією, не пов'язаною з місцем ін'єкції (ISR), був назофарингіт (45%). Іншими поширеними ПР, про які повідомлялося більш ніж у 25% суб'єктів, були вузлик у місці ін'єкції (39%), набряк у місці ін'єкції (34%), свербіж у місці ін'єкції (32%), діарея (28%), ущільнення у місці ін'єкції (28%) та тепло у місці ін'єкції (26%).

Узагальнена інформація про ПР, зареєстровані в оптимізованих групах ІМ протягом Періоду продовження, наведена в Таблиці 23. У всіх суб'єктів було щонайменше 1 ПР. Найпоширенішою ПР був біль у місці ін'єкції (86%), а найпоширенішою ПР, не пов'язаною з ISR, - назофарингіт (25%). Іншими поширеними ПР, про які повідомлялося більш ніж у 20% суб'єктів, були вузлики в місці ін'єкції (36%) та грип (23%).

Серйозні та інші значні побічні реакції

Загальний підсумок серйозних побічних явищ (СПЯ) періоду підтримуючого та пролонгованого лікування для рандомізованих груп ІМ наведено в Таблиці 11. До цього звіту додаються описи справ за цими темами. У періодах підтримуючого та подовженого лікування у рандомізованій групі Q4W ІМ повідомлялося про 3 летальних ПР, у тому числі 1 ПР, пов'язане з прийомом препарату (інфаркт міокарда). У групі Q8W ІМ не повідомлялося про летальні ПР.

Один суб'єкт повідомив про постін'єкційну реакцію СПЯ, що призвело до виходу з дослідження:

Таблиця 11 Загальний підсумок періоду технічного обслуговування таПеріод продовження Серйозний Побічні реакції - кількість суб'єктів та випадків (рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) (популяція підтримки безпеки)

	Q8W ІМ (N=115)	Q4W ІМ (N=115)	Загалом ІМ (N=230)
Кількість суб'єктів з СПЯ, n (%)	25(22)	27 (23)	52 (23)
Кількість випадків			
Кількість СПЯ, n	60	56	116
Кількість СПЯ, пов'язаних з наркотиками, n	2	5	7
Кількість смертельних СПЯ, n	0	3	3
Кількість смертельних випадків, пов'язаних з наркотиками, n	0	1	1

Q8W ІМ: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг ІМ кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W ІМ: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг ІМ кожні 4 тижні (Q4W)

Загальний підсумок СПЯ періоду продовження для оптимізованих груп ІМ

наведено в Таблиці 12. В оптимізованих групах ІМ не було зареєстровано жодного пов'язаного з препаратом або детального СПЯ.

Таблиця 12 Зведені дані щодо серйозних побічних реакцій у період подовження терміну дії – кількість суб'єктів та випадків (розширення популяція)

	Оптимізовано Q8W ІМ (N=34)	Оптимізовано Q4W ІМ (N=10)	Оптимізовано ІМ Загалом (N=44)
Кількість суб'єктів з СПЯ, n (%)	6(18)	1 (10)	7(16)
Кількість випадків			
Кількість СПЯ, n	7	1	8
Кількість СПЯ, пов'язаних з наркотиками, n	0	0	0
Кількість смертельних СПЯ, n	0	0	0
Кількість смертельних випадків, пов'язаних з наркотиками, n	0	0	0

Оптимізовано Q8W ІМ: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг ІМ кожні 8 тижнів під час продовження

Оптимізовано Q4W ІМ: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг ІМ кожні 4 тижні під час продовження

Узагальнена інформація щодо СПЯ періоду підтримання та продовження, про які повідомлялося у рандомізованих групах ІМ, наведена в Таблиці 13. СПЯ, про які повідомлялося в обох групах Q8W ІМ та Q4W ІМ, а також у більш ніж 1 пацієнта в групі Q8W ІМ, включали гостре ураження нирок та спробу самогубства (2 пацієнти в групі Q8W ІМ та 1 пацієнт в групі Q4W ІМ); жодне з цих небажаних явищ не було пов'язане з досліджуваним лікарським засобом.

Таблиця 13 Зведені дані щодо серйозних побічних реакцій під час підтримуючого та пролонгованого періодів лікування за загальною частотою (рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) (популяція підтримання безпеки)

Бажаний термін, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Будь-яка ПР	25 (22)	27 (23)	52 (23)
Гостре ураження нирок	2(2)	1(<1)	3(1)
Спроба самогубства	2(2)	1(<1)	3(1)
Аногенітальні бородавки	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Кардіогенний шок	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Біль у грудях	0	2(2)*	2(<1)
Зловживання наркотиками	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Головний біль	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Гіпертонія	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Протрузія міжхребцевих дисків	0	2(2)	2(<1)

Бажаний термін, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Передозування	0	2(2)	2(<1)
Ниркова недостатність	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Токсичність до різних агентів	0	2(2)**	2(<1)
Пупкова грижа	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Вірусна інфекція	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Біль в животі	0	1(<1)*	1(<1)
Абсцедування кінцівки	1(<1)	0	1(<1)
Випадкове передозування	1(<1)	0	1(<1)
Гострий інфаркт міокарда	0	1(<1)	1(<1)
Гострий набряк легенів	1(<1)	0	1(<1)
Порушення адаптації	0	1(<1)	1(<1)
Алкогольне отруєння	1(<1)	0	1(<1)
Синдром відміни алкоголю	1(<1)	0	1(<1)
Анемія	1(<1)	0	1(<1)
Анальна тріщина	1(<1)	0	1(<1)
Стенокардія нестабільна	0	1(<1)	1(<1)
Розширення аорти	1(<1)	0	1(<1)
Інфекційний артрит	1(<1)	0	1(<1)
Астматичний криз	1(<1)	0	1(<1)
Біполярний розлад I	1(<1)	0	1(<1)
Біполярний розлад	0	1(<1)	1(<1)
Сліпота	1(<1)	0	1(<1)

Отруєння чадним газом	0	1(<1)	1(<1)
Гіподерміт	1(<1)	0	1(<1)
Коагулопатія	1(<1)	0	1(<1)
Когнітивний розлад	0	1(<1)	1(<1)
Кома	0	1(<1)	1(<1)
Марення	1(<1)	0	1(<1)
Марення	1(<1)*	0	1(<1)
Депресія	1(<1)*	0	1(<1)
Суїцидальна депресія	1(<1)	0	1(<1)
Дисоціація	0	1(<1)	1(<1)
Дивертикуліт	0	1(<1)	1(<1)
Дивертикул кишечника	0	1(<1)	1(<1)
Запаморочення	0	1(<1)	1(<1)
Виразка дванадцятипалої кишки	1(<1)	0	1(<1)
Ускладнення дихання	0	1(<1)*	1(<1)
Еозинофільний гранулематоз з поліангіітом	0	1(<1)	1(<1)
Епідидиміт	1(<1)	0	1(<1)
Епілепсія	0	1(<1)**	1(<1)
Перелом малогомілкової кістки	1(<1)	0	1(<1)
Приливи крові до обличчя	0	1(<1)*	1(<1)
Гастроентерит	1(<1)	0	1(<1)
Печінкова недостатність	1(<1)	0	1(<1)
Алкогольний гепатит	1(<1)	0	1(<1)
Грижа	0	1(<1)	1(<1)

Оперізуючий герпес	0	1(<1)	1(<1)
Ішемічний гепатит	1(<1)	0	1(<1)
Лейкоенцефалопатія	0	1(<1)	1(<1)
Розрив зв'язок	1(<1)	0	1(<1)
Лімфаденопатія	0	1(<1)	1(<1)
Велика депресія	1(<1)	0	1(<1)
Малярія	1(<1)	0	1(<1)
Манія	1(<1)	0	1(<1)
Менінгіома	1(<1)	0	1(<1)
Тромбоз брижової вени	0	1(<1)	1(<1)
Метаболічний ацидоз	0	1(<1)	1(<1)
Захворювання рухових нейронів	0	1(<1)	1(<1)
М'язова слабкість	1(<1)	0	1(<1)
Інфаркт міокарда	0	1(<1)***	1(<1)
Ішемія міокарда	1(<1)	0	1(<1)
Викривлення носової перегородки	0	1(<1)	1(<1)
Біль у шиї	1(<1)	0	1(<1)
Нефролітіаз	1(<1)	0	1(<1)
Орхіт	1(<1)	0	1(<1)
Біль у кінцівці	1(<1)	0	1(<1)
Перитонеальний абсцес	0	1(<1)	1(<1)
Аспірація пневмонії	0	1(<1)	1(<1)
Полінейропатія алкогольна	1(<1)	0	1(<1)
Тромбоз портальної вени	0	1(<1)	1(<1)

Психічна декомпенсація	1(<1)	0	1(<1)
Психотична поведінка	1(<1)	0	1(<1)
Перелом променевої кістки	0	1(<1)	1(<1)
Інфекція дихальних шляхів	0	1(<1)	1(<1)
Рабдоміоліз	0	1(<1)	1(<1)
Переломи ребер	0	1(<1)	1(<1)
Синдром ротаторної манжети	0	1(<1)	1(<1)
Септичний шок	1(<1)	0	1(<1)
Тромбоз селезінкової вени	0	1(<1)	1(<1)
Плоскоклітинний рак легень	0	1(<1)	1(<1)
Суїцидальні думки	0	1(<1)	1(<1)
Синкопе	1(<1)	0	1(<1)
Травма сухожиль	1(<1)	0	1(<1)
Цукровий діабет 2 типу	1(<1)	0	1(<1)
Уросепсис	1(<1)	0	1(<1)

*1 респондент повідомив про пов'язане з наркотиками СПЯ

**1 суб'єкт повідомив про смертельне СПЯ

***1 респондент повідомив про смертельне СПЯ, пов'язану з наркотиками

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

Узагальнені дані щодо СПЯ періоду продовження, про які повідомлялося в оптимізованих групах IM, наведено в Таблиці 14. Пневмонія була єдиним СПЯ, про яке повідомлялося більш ніж у 1 суб'єкта, і про нього повідомлялося лише в оптимізованій групі Q8W IM. Параліч VI (черепно-мозкового) нерва був єдиним СПЯ, про який повідомлялося в оптимізованій групі Q4W IM.

Таблиця 14 Зведені дані щодо серйозних побічних реакцій під час лікування у період продовження терміну дії за загальною частотою (населення, що користується внутрішніми телефонами)

Бажаний термін, n (%)	Оптимізовано Q8W IM (N=34)	Оптимізовано Q4W IM (N=10)	Оптимізовано IM Загалом (N=44)
Будь-яка ПР	6(18)	1 (10)	7 (16)
Пневмонія	2(6)	0	2(5)
Біль у верхній частині живота	1(3)	0	1(2)
Анальне новоутворення	1(3)	0	1(2)
Вірусний гастроентерит	1(3)	0	1(2)
Пневмоторакс	1(3)	0	1(2)
Дорожньо-транспортна пригода	1(3)	0	1(2)
Параліч VIII нерва	0	1(10)	1 (2)

Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження
 Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження

У Період підтримуючого та продовженого лікування частота виникнення ПР, що призводили до остаточної відміни досліджуваного препарату, була вищою у групі Q4W IM (17%) порівняно з групою Q8W IM (3%). Найпоширенішим ПР, що призвів до остаточної відміни досліджуваного препарату, був біль у місці ін'єкції (2% у групі Q8W IM та <1% у групі Q4W IM); про решту ПР повідомлялося по 1 суб'єкту (Таблиця 15).

Таблиця 15 Зведена інформація про небажані явища періоду підтримуючої терапії та періоду подовження. Призводить до відміни/постійного припинення застосування досліджуваного лікарського засобу (рандомізовані дослідження Q8W/Q4W) (популяція підтримки безпеки)

Бажаний термін, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
БУДЬ-ЯКА ПОДІЯ, n (%)	3(3)	20 (17)	23 (10)
Біль у місці введення*	2(2)	1(<1)	3(1)
Біль у грудях*	0	1(<1)	1(<1)
Озноб*	1(<1)	0	1(<1)
Втома	0	1(<1)	1(<1)
Ущільнення у місці введення*	1(<1)	0	1(<1)
вузол на місці введення*	0	1(<1)	1(<1)
Свербіж у місці ін'єкції*	1(<1)	0	1(<1)

Бажаний термін, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Набряк у місці введення*	1(<1)	0	1(<1)
Біль*	1(<1)	0	1(<1)
Ішемічна хвороба серця	0	1(<1)	1(<1)
Інфаркт міокарда*	0	1(<1)	1(<1)
Синусова тахікардія	0	1(<1)	1(<1)
Вірус гепатиту С	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Інфекція дихальних шляхів	0	1(<1)	1(<1)
Епілепсія	0	1(<1)	1(<1)
Гіпоестезія	0	1(<1)	1(<1)
Захворювання рухових нейронів	0	1(<1)	1(<1)
Розлад адаптації з депресивним настроєм*	0	1(<1)	1(<1)
Зловживання наркотиками	0	1(<1)	1(<1)
Психічний розлад*	0	1(<1)	1(<1)
Спроба самогубства	0	1(<1)	1(<1)
Лімфаденопатія	0	1(<1)	1(<1)
Тромбоз селезінкової вени	0	1(<1)	1(<1)
Біль в животі*	0	1(<1)	1(<1)
Тромбоз брижової вени	0	1(<1)	1(<1)
М'язова слабкість	0	1(<1)	1(<1)
Рабдоміоліз	0	1(<1)	1(<1)
Тромбоз глибоких вен	0	1(<1)	1(<1)
Приливи крові до обличчя*	0	1(<1)	1(<1)
Тромбоз портальної вени	0	1(<1)	1(<1)

Бажаний термін, n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом	0	1(<1)	1(<1)
Токсичність до різних агентів	0	1(<1)	1(<1)
Електрокардіограма QT подовжений*	0	1(<1)	1(<1)
Метаболічний ацидоз	0	1(<1)	1(<1)
Плоскоклітинний рак легень	0	1(<1)	1(<1)
Гостре ураження нирок	0	1(<1)	1(<1)
Ускладнення дихання*	0	1(<1)	1(<1)
Висип*	0	1(<1)	1(<1)

*Пов'язані з наркотиками ПР, що призводять до абстиненції суб'єкта

Примітка: Повідомлялося, що у наступних суб'єктів спостерігалися множинні ПР, що призводили до відміни препарату:

- 1 суб'єкт (Q8W IM): біль у місці введення, свербіж у місці введення, озноб та біль
- 1 суб'єкт (Q8W IM): припухлість у місці ін'єкції, біль у місці введення та набряк у місці введення
- 1 пацієнт (Q4W IM): біль у животі, біль у грудях, задишка та припливи крові
- 1 суб'єкт (Q4W IM): гостре пошкодження нирок, зловживання наркотиками, метаболічний ацидоз, інфекція дихальних шляхів, рабдоміоліз та спроба суїциду
- 1 пацієнт (Q4W IM): гіпестезія, м'язова слабкість і втома
- 1 суб'єкт (Q4W IM): Тромбоз брижової вени, тромбоз ворітної вени та тромбоз селезінкової вени
- 1 пацієнт (Q4W IM): електрокардіограма QT подовжений і синусова тахікардія

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

У продовженому періоді про ПР, що призвели до остаточної відміни досліджуваного препарату, повідомлялося по 1 суб'єкту в групах оптимізованого Q8W IM та оптимізованого Q4W IM (таблиця 16). Усі ПР, що призвели до остаточної відміни досліджуваного продукту, були пов'язані з досліджуваними препаратами.

Таблиця 16 Зведена інформація про небажані явища періоду подовження, що призвели до відміни/постійного припинення застосування досліджуваного лікарського засобу (популяція, що перейшла на подовжений термін)

Бажаний термін, n (%)	Оптимізовано Q8W IM (N=34)	Оптимізовано Q4W IM (N=10)	Оптимізовано IM Загалом (N=44)
Будь-яка ПР	1(3)	1 (10)	2(5)
Гіперемія кон'юнктиви	1(3)	0	1(2)
Біль у місці введення	0	1 (10)	1 (2)
Біль у спині	1(3)	0	1(2)
Еритема	1(3)	0	1(2)
Уртикана папульозна	1(3)	0	1(2)

Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження
 Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження

Реакції у місці введення (ISR)

Більшість суб'єктів у рандомізованих групах IM мали щонайменше 1 ISR, про який повідомлялося в дослідженні. Більшість ISR, зареєстрованих у рандомізованих групах IM, були 1-го або 2-го ступеня. У рандомізованих групах IM повідомлялося про низьку кількість пацієнтів з подіями 3-го ступеня (<1%). У рандомізованих групах IM не було зареєстровано жодного ISR 4-го ступеня, летального або серйозного ISR. Медіана тривалості подій ISR становила 3 дні у рандомізованих групах IM (табл. 17).

Таблиця 17 Зведені дані про ISR на рівні подій - Період підтримки та продовження (Рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) (Популяція підтримки безпеки)

	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Кількість респондентів з ін'єкціями	115	115	230
Кількість ін'єкцій	7673	13506	21179
Кількість ISR	3373	4702	8075
Будь-якого ступеня			
1 ступінь, Заходи	2772(82%)	4151(88%)	6923(86%)
2 ступінь, Заходи	571(17%)	527(11%)	1098(14%)
3 ступінь, Заходи	24 (< 1 %)	22 (< 1 %)	46 (< 1 %)
4 ступінь, Заходи	0	0	0
Дані відсутні	6 (< 1 %)	2(<1%)	8 (< 1 %)
Характеристики події			
Пов'язані з наркотиками	3332(99%)	4672 (>99%)	8004 (>99%)
Смертельні	0	0	0
Призводить до відкликання/відкликання досліджуваного продукту	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	12 (< 1 %)
Тяжкі	0	0	0
Тяжкий або ступінь 3/4	24 (< 1 %)	22 (< 1 %)	46 (< 1 %)

Тривалість (днів)			
1-7	2964(88%)	3992(85%)	6956(86%)
8-14	263(8%)	300(6%)	563(7%)
>14	137 (4%)	398(8%)	535(7%)
Дані відсутні	9 (< 1 %)	12 (< 1 %)	21 (< 1 %)
Сер. знач.	6,5	6,5	6,5
СВ	24,92	16,46	20,42
Медіана	3,0	3,0	3,0
Мін.	1	1	1
Макс.	713	393	713

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

Більшість пацієнтів в оптимізованих групах IM мали щонайменше 1 ISR, про які повідомлялося в дослідженні. Більшість ISR, про які повідомлялося в оптимізованих групах IM, були 1-го та 2-го ступенів. В оптимізованих групах IM повідомлялося про низьку кількість учасників з подіями 3-го ступеня (2%). В оптимізованих групах IM не було зареєстровано жодного ISR 4-го ступеня, летальних або серйозних ISR. Медіана тривалості подій ISR становила 3 дні в групі оптимізованого IM Q8W і 2 дні в групі оптимізованого IM Q4W (табл. 18).

Таблиця 18 Зведені дані про ISR на рівні подій - період продовження (перемикач продовження популяції)

	Оптимізовано Q8W IM (N = 34)	Оптимізовано Q4W IM (N = 10)	Оптимізовано IM Загалом (N = 44)
Кількість респондентів з ін'єкціями	34	10	44
Кількість ін'єкцій	1503	816	2319
Кількість ISR	429	182	611
Будь-якого ступеня			
1 ступінь, Заходи	358(83%)	143(79%)	501(82%)
2 ступінь, Заходи	64(15%)	36(20%)	100(16%)
3 ступінь, Заходи	7(2%)	3(2%)	10(2%)
4 ступінь, Заходи	0	0	0
Дані відсутні	0	0	0
Характеристики події			
Пов'язані з наркотиками	428 (>99%)	180(99%)	608 (>99%)
Смертельні	0	0	0
Призводить до відкликання/відкликання досліджуваного продукту	0	2(1%)	2 (< 1 %)
Тяжкі	0	0	0
Тяжкий або ступінь 3/4	7(2%)	3(2%)	10(2%)

	Оптимізовано Q8W IM (N = 34)	Оптимізовано Q4W IM (N = 10)	Оптимізовано IM Загалом (N = 44)
Тривалість (днів)			
1-7	399(93%)	167(92%)	566(93%)
8-14	12(3%)	9(5%)	21(3%)
>14	17 (4%)	5(3%)	22(4%)
Дані відсутні	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Сер. знач.	6,1	3,7	5,4
СВ	24,48	4,99	20,72
Медіана	3,0	2,0	2,0
Мін.	1	1	1
Макс.	439	33	439

Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження

Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження

Клінічна хімія

Узагальнена інформація щодо максимальних клініко-хімічних токсичних ефектів підтримувального та пролонгованого періодів лікування 3 і 4 ступенів у рандомізованих групах IM наведена в Таблиці 19. У звіті наведено короткий огляд максимальних клініко-хімічних токсичних ефектів підтримувального та пролонгованого періодів лікування порівняно з базовим рівнем підтримувального лікування для рандомізованих груп IM. Найпоширенішою клініко-хімічною токсичністю 3 - 4 ступеня була токсичність для креатинкінази; по 13% у групах Q8W IM та Q4W IM.

Таблиця 19 Зведені дані щодо максимального терміну підтримки та продовження терміну лікування Виникаючі клінічні хімічні токсичності ступенів 3-4 (рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) - порівняно з початковим рівнем підтримки (популяція підтримки безпеки)

n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Креатинкіназа (МО/л)	15(13)	15 (13)	30 (13)
Ліпаза, (Од/л)	11(10)	8(7)	19(8)
Аланінамінотрансфераза (МО/л)	6(5)	5 (4)	11 (5)
Аспаратамінотрансфераза (МО/л)	4(3)	7 (6)	11 (5)
Розрахунок рівня холестерину LDL (ммоль/л)	3(3)	8 (7)	11 (5)
Триглицериди (ммоль/л)	4(3)	5 (4)	9 (4)
Глюкоза(ммоль/л)	4(3)	2 (2)	6 (3)
Холестерин (ммоль/л)	1(<1)	4(3)	5(2)
Креатинін (мкмоль/л)	3(3)	2 (2)	5 (2)
Гіперглікемія (ммоль/л)	4(3)	1(<1)	5(2)
Билирубин (мкмоль/л)	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Гіперкаліємія (ммоль/л)	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Гіпоглікемія (ммоль/л)	1(<1)	1(<1)	2(<1)
Калій (ммоль/л)	1(<1)	1(<1)	2(<1)

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів (Q8W)

Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

LDL= ліпопротеїни низької щільності

Узагальнення максимальних клініко-хімічних токсичних ефектів, пов'язаних з лікуванням у період пролонгації, класів 3-4 в оптимізованих групах IM наведено в Таблиці 20. У звіті наведено короткий огляд максимальних клініко-хімічних токсичних ефектів лікування у період подовженого періоду порівняно з базовим рівнем для оптимізованих груп IM. Найпоширеніші клініко-хімічні токсичності 3 - 4 ступенів, про які повідомлялося, стосувалися визначення рівня холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності; у 2 пацієнтів в оптимізованій групі Q8W та у 1 пацієнта в оптимізованій групі Q4W.

Таблиця 20 Зведені дані щодо максимального періоду подовження терміну дії лікування епідемічних клініко-хімічних токсичностей класів 3 - 4 (популяція з перемикачем подовження терміну дії)

n (%)	Оптимізовано Q8W IM (N=34)	Оптимізовано Q4W IM (N=10)	Оптимізовано IM Загалом (N=44)
Холестерин (ммоль/л)	2(6)	1 (10)	3 (7)
Розрахунок рівня холестерину LDL (ммоль/л)	2(6)	1 (10)	3 (7)
Креатинкіназа (МО/л)	2(6)	0	2(5)
Ліпаза, (Од/л)	1(3)	1 (10)	2 (5)
Аспаратамінотрансфераза (МО/л)	1(3)	0	1(2)
Глюкоза(ммоль/л)	0	1(10)	1 (2)
Гіперглікемія (ммоль/л)	0	1(10)	1 (2)
Триглицериды (ммоль/л)	1(3)	0	1(2)

Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження
 Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження

Повний аналіз крові

Узагальнення максимальних показників гематологічних токсичних реакцій, пов'язаних з лікуванням під час підтримуючого та пролонгованого періодів, ступенів 3-4 у рандомізованих групах IM наведено в Таблиці 21.

Таблиця 21 Зведені дані щодо максимального терміну підтримки та продовження терміну лікування Випадкові гематологічні токсичності ступенів 3 - 4 (рандомізоване дослідження Q8W/Q4W) - відносно початкового рівня підтримки (популяція підтримки безпеки)

n (%)	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	Загалом IM (N=230)
Зниження нейтрофілів ($10^9/\text{л}$)	3(3%)	2(2%)	5(2%)
Знижений гемоглобін (г/л)	1 (< 1 %)	0	1 (<1%)

Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів (Q8W)
Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні (Q4W)

В оптимізованих групах IM у 1 пацієнта в оптимізованій групі IM Q4W спостерігалася гематологічна токсичність 3 ступеня через зниження рівня гемоглобіну.

Аналіз сечі

У звіті наведено стислий виклад результатів аналізів сечі після базового рівня для Періоду підтримання та Періоду продовження у рандомізованих групах IM, порівняно з базовим рівнем підтримання, базового рівня обслуговування. У жодній з рандомізованих груп IM не було зареєстровано клінічно значущих відхилень в аналізах сечі.

Електрокардіограма

Зміни параметрів ЕКГ порівняно з вихідним рівнем на 256-му тижні були подібними між рандомізованими групами IM та оптимізованими групами IM. Жодна зі змін з часом, включаючи середню частоту серцевих скорочень, тривалість зубців Q, R і S (QRS), нескоригований інтервал QT, QT, скоригований на частоту серцевих скорочень за формулою Базета (QTcB), QT, скоригований на частоту серцевих скорочень за формулою Фрідерічі (QTcF), інтервал PR або RR, не були клінічно значущими.

Інтервали QTc

На вихідному рівні результати QTcB і QTcF були ≤ 450 мс у >99% і 100% рандомізованих груп Q8W і Q4W IM відповідно. На 256-му тижні

результати QTcB та QTcF були ≤ 450 мс у 93% та 96% відповідно. Вісім (4%) пацієнтів (5 Q8W, 3 Q4W) мали результати QTcB > 450 , але ≤ 480 мс і 3 (2%) пацієнти (2 Q8W, 1 Q4W) мали результати QTcF > 450 , але ≤ 480 мс. У чотирьох осіб (3 Q8W, 1 Q4W) у рандомізованих групах ІМ результати розрахунків QTcB і QTcF були > 500 мсек, причому результати були поза межами вірогідних діапазонів. При більш детальному розгляді було виявлено, що ці 4 особи (445, 449, 667, 441) походять з однієї ділянки з аномально низькими інтервалами RR (≤ 125 мсек), які були використані для отримання скоригованих результатів QTcB і QTcF. Частота серцевих скорочень піддослідних під час запису була в межах норми або близькою до неї, що свідчить про те, що наявні інтервали RR були помилковими. У цих суб'єктів були зареєстровані некориговані інтервали QT ≤ 430 мс, а також розраховані інтервали QTcB і QTcF ≤ 410 мс при використанні частоти серцевих скорочень для корекції інтервалів QT. Спонсор підтвердив, що ці інтервали RR були помилковими, і перевипустить їх, коли вони стануть доступними.

В оптимізованих групах ІМ на вихідному рівні розширення показники QTcB і QTcF становили ≤ 450 мс у 98% пацієнтів. На 256-му тижні результати QTcB у 3 пацієнтів та QTcF у 1 пацієнта (обидва в оптимізованій групі Q8W) мали значення QTcB > 450 , але ≤ 480 мсек. У жодного пацієнта в оптимізованій групі ІМ не було результатів QTcB > 500 мсек.

Життєво-важливі показники

Не було виявлено клінічно значущих відмінностей у середніх змінах життєво важливих показників, включаючи артеріальний тиск і частоту пульсу, від вихідного рівня до 256-го тижня в обох групах рандомізованого ІМ та оптимізованого ІМ. Загалом, у рандомізованих групах ІМ медіана (IQR) приросту ваги становила 4,3 (0,90, 8,90) кг на 256-му тижні порівняно з базовим рівнем (20-й тиждень). В оптимізованих групах ІМ медіана (IQR) приросту ваги становила 2,00 (-2,00, 4,20) кг порівняно з базовою групою на 100-му тижні. Медіана ВМІ (IQR) збільшилася на 1,30 (0,1; 2,80) кг/м² у рандомізованих групах ІМ і на 0,60 (-0,80; 1,30) кг/м² в оптимізованих групах ІМ.

22. Висновок (заключення)

Ефективність:

- Обидва режими дозування (Q8W і Q4W) CAB LA + RPV LA продовжували демонструвати сильну противірусну активність протягом 256 тижнів лікування у суб'єктів з вірусологічною супресією.
- На 256-му тижні учасники, рандомізовані для отримання ін'єкційного дозування в 1-й день, зберігали вірусологічну супресію (81% учасників; РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл). У пацієнтів, які отримували ін'єкційне дозування на 100-му тижні, після 96 тижнів пероральної терапії CAB та NRTI, зберігалася вірусологічна супресія (93% пацієнтів; РНК ВІЛ-1 <50 с/мл).
- У групі лікування Q4W не було жодної вірусологічної невдачі, визначеної протоколом, і лише 1 у групі лікування Q8W (до 48-го тижня), що свідчить про стійку вірусну супресію.
- Частка пацієнтів без вірусологічних даних на 256-му тижні була вищою в групі Q4W ІМ (26%) порівняно з групою Q8W ІМ (9%), що зумовлено припиненням лікування через ПР/смерть, відсутністю даних та іншими невірусологічними причинами.
- Що стосується збільшення середньої кількості CD4+ клітин порівняно з вихідним рівнем, то хороша відповідь продовжувала спостерігатися в усіх групах без суттєвих відмінностей між рандомізованими групами ІМ протягом періоду підтримуючої терапії та періоду подовження. У Період подовження в оптимізованій групі Q4W ІМ спостерігалася збільшення середньої кількості CD4+ клітин порівняно з базовим рівнем, що свідчить про добру відповідь, проте в оптимізованій групі Q8W ІМ спостерігалася зниження середньої кількості CD4+ клітин; ця різниця не була клінічно значущою через невелику кількість пацієнтів в оптимізованих групах.

Безпека:

- За 256 тижнів дані з безпеки цього рандомізованого, відкритого дослідження фази ІІв узгоджуються з даними інших досліджень фази ІІ та поточних досліджень фази ІІІ. Нових ПР, що викликають клінічне занепокоєння, не виявлено, за винятком 1 пацієнта, у якого

після введення CAB LA + RPV LA спостерігалася СПЯ, що розглядалася як результат післяін'єкційної реакції на RPV.

- Протягом Періоду підтримуючого лікування та Періоду продовження лікування повідомлялося про 3 летальні випадки (токсичність до різних агентів [не пов'язана з досліджуванним препаратом], епілепсія [не пов'язана з препаратом] та інфаркт міокарда [пов'язаний з препаратом]) у рандомізованій групі Q4W IM; у рандомізованій групі Q8W IM не було жодного летального випадку. У групах оптимізованого IM протягом періоду продовження не повідомлялося про жодні летальні випадки СПЯ з летальним наслідком.
- CAB LA + RPV LA продовжує добре переноситися до 256-го тижня для обох режимів дозування Q8W та Q4W.
 - У рандомізованій групі IM 23% (група IM Q4W) та 22% (група IM Q8W) суб'єктів мали СПЯ в дослідженні протягом періоду підтримуючого лікування та періоду продовження. У двох суб'єктів у групі Q4W IM та у 1 суб'єкта у групі Q8W IM виникли СПЯ, пов'язані з прийомом досліджуваних препаратів. Більшість серйозних подій сталися в одного суб'єкта (за винятком гострого ураження нирок, суїцидальної спроби, болю в грудях, протрузії міжхребцевих дисків, передозування та токсичності різних агентів), при цьому не було продемонстровано жодних тенденцій у кожній групі дослідження. Шістнадцять відсотків пацієнтів в оптимізованій групі IM отримали повідомлення про СПЯ протягом періоду продовження; про всі СПЯ повідомили по 1 пацієнту, за винятком пневмонії, про яку повідомили 2 пацієнти в оптимізованій групі Q8W.
 - Частка пацієнтів з ПР, що призвели до остаточної відміни досліджуваного препарату протягом Періоду підтримуючого лікування та Періоду продовження, була низькою (3%) у групі Q8W IM та дещо високою (17%) у рандомізованій групі Q4W IM. За винятком болю в місці ін'єкції та гепатиту С, всі інші ПР, що

	<p>призводили до синдрому відміни, траплялися в 1 респондента в кожній групі. В одного пацієнта в оптимізованій групі Q8W IM та в іншого пацієнта в оптимізованій групі Q4W IM були зареєстровані випадки ПР, що призвели до остаточної відміни досліджуваного препарату. Біль у місці ін'єкції був єдиним ПР, що виникав як у рандомізованій, так і в оптимізованій групах IM, який призводив до виходу з дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Більшість ISR були легкого або помірного ступеня тяжкості і вирішувалися в середньому протягом 3 днів у рандомізованих пацієнтів з IM і 2 днів у пацієнтів з оптимізованим IM. З часом кількість повідомлень про ISR зменшилася
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 - 26
Study ID-201120 (Éclair)

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release 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 IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ÉCLAIR)– Week 41, Study 201120.</p> <p>Other interim reports associated with this study is listed below, 201120 Week 81 report: (GSK Document Number 2016N269422_00)</p>
6. Phase of clinical trial	Phase 2a
7. Period of clinical trial	from [27March2014] – [15May2015]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 120 actual: 127
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the safety and tolerability of the injectable agent, GSK1265744 (cabotegravir; CAB), long-acting injectable (800 mg

dose administered at 3 time points at 12-week intervals) through Week 41 in HIV-uninfected men.

Secondary

- Evaluate the pharmacokinetics of CAB following each intramuscular (IM) injection through 41 weeks.
- Describe the pharmacokinetics of CAB by age, race, weight, and ethnicity.
- Evaluate the safety and tolerability of oral CAB in HIV uninfected men.
- Evaluate the acceptability of CAB injections through 41 weeks.
- Explore concentration-effect relationships for various safety parameters, if appropriate.

11. Clinical trial design

This is a Phase 2a, randomized, multi-site, 2-arm, double-blinded study to evaluate the safety, tolerability, and acceptability of CAB in adult male subjects. After a screening period of up to 30 days, eligible subjects were randomized in a 5:1 ratio to receive CAB or placebo.

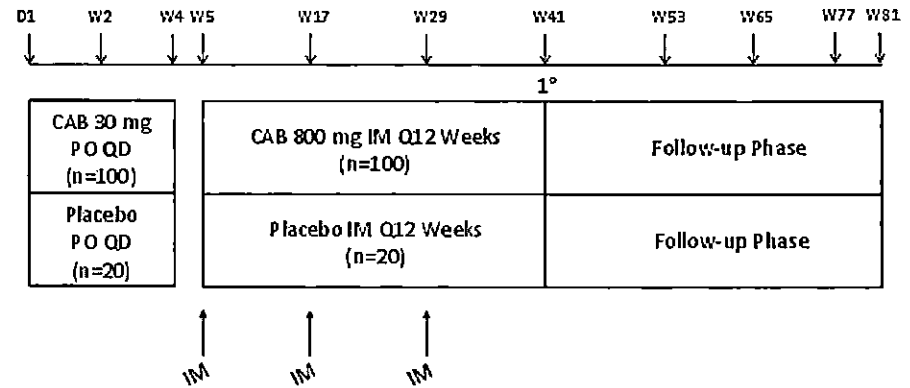
Arm 1: Daily oral CAB (30 mg tablets) for 4 weeks during the Oral Phase of the study, followed by a 1 week washout period, to assess for safety and tolerability prior to receiving CAB injections. Following safety laboratory assessments from the Oral Phase, subjects entered the Injection Phase and received IM injections of CAB or placebo at 3 time points at 12 week intervals (Week 5, Week 17, and Week 29). The IM injections consisted of 800 mg of CAB or placebo.

Arm 2: Daily oral matching placebo and IM injections of placebo (0.9% saline) on the same schedule as Arm 1.

Participants in Arm 1 are being followed for 52 weeks following their last injection. Subjects in Arm 2 were followed until all subjects completed Week 41 and the database was cleaned, at which time the study was

unblinded and placebo subjects were discontinued.

Study Schematic



CAB = cabotegravir, D = Day ; IM = intramuscular; PO = orally; QD= once a day; Q12 = once every 12; W = Week.

12. Main inclusion criteria

Healthy male subjects between 18 and 65 years of age, excluding subjects at high risk of acquiring HIV-1 at screening; subjects must have had a nonreactive HIV test at Screening or Enrollment.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Oral CAB, Tablet strength = 30 mg, administered orally once daily, Batch Numbers = 122369164, 132377415

CAB Injectable Suspension, Vial, 2 mL suspension of 200 mg/mL CAB, Intramuscular injection, Batch Numbers = 132377009, 142380750

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

Placebo to match oral CAB, administered orally once daily, Batch Numbers = 122367171, 122370193

Placebo CAB Injectable Suspension, Intramuscular injection, Batch Numbers = NA

15. Concomitant therapy

Concomitant medications were defined as prescription and

	<p>nonprescription medication taken during the period from 30 days before randomization through 30 days after treatment discontinuation or study completion. Concomitant medications were administered only as medically necessary during the study. Subjects were advised to notify their investigator of any current or proposed concomitant medication, whether prescribed or over-the-counter, because of the potential for interactions between such treatments and the study medications.</p> <p>Prescription and nonprescription therapies were permitted except for those listed in Section 4.5.5.2.</p> <p>All concomitant medications taken during the study were recorded in the eCRF. The minimum requirement was that the drug name and the dates of administration were to be recorded.</p>
<p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p>	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Secondary</p> <p>Plasma CAB area under the concentration-time curve over the dosing interval (AUC[0-τ]), predose (trough) concentration at the end of the dosing interval (C_{τ}), maximum observed concentration (C_{max}), half-life ($t_{1/2}$), and lambda z; plasma CAB AUC(0-τ), C_{τ}, C_{max}, $t_{1/2}$, and lambda z by demographic factors (age, race, weight, and ethnicity). Statistical evaluation of significant concentration effect relationships could also have been explored.</p>
<p>17. Criteria for evaluation safety</p>	<p>Primary</p> <p>Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), concurrent medication, required clinical laboratory tests, electrocardiogram (ECG), vital sign assessments, and injection site reactions (ISRs) for the Injection Phase (Week 5 through Week 41).</p> <p>Secondary</p> <p>Safety and tolerability parameters, including adverse events, concurrent medication required clinical laboratory assessments (Week 1 through</p>

Week 5 and Week 1 through Week 81, for oral CAB and overall); and incidence and severity of ISRs and ISR symptom score for Injection Phase (Week 5 through Week 41)

18. Statistical methods

Sample Size and Safety Population:

The sample size of approximately 100 subjects in the CAB treatment arm and 20 subjects in the placebo arm were chosen to ensure an adequate evaluation of safety, tolerability and pharmacokinetics data in the CAB treatment arm prior to moving into a large Phase III study. The 20 placebo subjects served as a control to allow for clear interpretation of any safety findings. The Safety Population consists of all subjects enrolled in the study who received at least 1 dose of study drug. The Safety Injection Population consists of all subjects enrolled in the study who received at least 1 injection of study drug. In the analyses, subjects were grouped based on the treatment they received regardless of how they were randomized.

The Safety Population was the primary population for safety analyses. All safety analyses were produced using the Safety Population; some of the safety analyses were also produced using the Safety Injection Population.

Safety Analyses:

Extent of exposure, Grade 2 or higher clinical and laboratory events, ISRs, AEs, serious AEs (SAEs), AEs leading to discontinuation of investigational product (IP) and/or withdrawal from the study, other significant AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECGs, liver events, Bayesian analysis, and substance use were analyzed.

Pharmacokinetic Analyses:

Individual plasma concentration-time profiles and median/mean profiles were plotted for Pharmacokinetic (PK) Parameter Population. Individual plasma CAB parameters were generated for each of the 3 quarterly

800 mg IM injections.

Health Outcomes Analyses:

To assess tolerability of CAB, the proportion (with 95% confidence interval [CI] for the CAB arm) of subjects who terminated from receiving injections prior to the full course due to AE, intolerability of injection, frequency of injections, or burden of procedures related to injections, out of those subjects who received at least 1 injection, by treatment arm, was provided. The Study Medication Satisfaction Questionnaire (SMSQ) was also used to assess subject tolerability and satisfaction with the study medication.

Changes in the Planned Analyses:

There was a typo in Section 8.4.1.1 of the protocol for the definition of primary endpoint. The protocol stated that “The primary safety analysis will include Grade 2 or higher clinical and laboratory events that occur from the initial injection to 24 weeks after the last injection among subjects who receive at least 1 injection.” It should have been 12 weeks after the last injection instead of 24 weeks. This typo was not fixed in Protocol Amendment 1.

As part of a secondary analysis regarding subject acceptability of CAB injections, Section 8.4.1.2 of the protocol, and Section 13.1 of the Reporting and Analysis Plan (RAP), state that to assess acceptability of CAB, the proportion of subjects who would consider using CAB for HIV prevention in the future will be calculated among all enrolled subjects (including those who terminated product use during the trial) and summarized by treatment arm. Subjects were to be asked if they would consider using CAB for HIV prevention in the future at their Week 41 visit or at their withdrawal visit, whichever occurred first. Neither health outcomes assessments nor the electronic case report form/study database included a specific question regarding consideration of future use of CAB at Week 41 or withdrawal visit. GSK/ViiV Healthcare made a decision

during the study start-up period that the nature of the above stated secondary analysis could be similarly and effectively captured and analyzed based on health outcome questions. These questions are part of the Study Medication Satisfaction Questionnaires, including the SMSQ (status version; SMSQs), Study Medication Questionnaire (Injection) administered following injections on Weeks 6, 18, and 30, and the SMSQ (current version; SMSQc) administered at Week 18. Data collected from the Study Medication Satisfaction Questionnaires was summarized, and reported as detailed within the RAP.

To further explore ISR AEs, needle length (1.5 inch vs 2.0 inch) was incorporated into summaries of ISR events. No formal statistical comparisons for injection needle lengths were performed.

The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v18.0 groups AEs of injection site swelling and injection site bumps into a single category. Since both of these events are of interest to the clinical study team, individual summaries of these distinct reaction types were created by utilizing the reported (uncoded) AE terms.

The SMSQc and SMSQs scores were calculated and summarized. When the RAP was finalized, the psychometric properties of the questionnaires had not been assessed.

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

Summary of Demographic Characteristics (Randomized Population):

Demographic Characteristics	Placebo (N=21)	CAB (N=106)	Total (N=127)
Age (years) ^a			
Mean	33.7	35.1	34.9
Standard deviation (SD)	11.56	11.75	11.68
Median	30	31	31
Minimum, maximum	21, 57	20, 61	20, 61
Sex, n (%)			
Male	21 (100)	106 (100)	127 (100)
Race, n (%)			
African American/African Heritage	7 (33)	33 (31)	40 (31)
American Indian or Alaska Native	0	3 (3)	3 (2)
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (5)	2 (2)	3 (2)
Asian - East Asian Heritage	1 (5)	2 (2)	3 (2)
Asian - Japanese Heritage	0	0	0
Asian - South East Asian Heritage	0	1 (<1)	1 (<1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (<1)	1 (<1)
White - Arabic/North African Heritage	0	3 (3)	3 (2)
White - White/Caucasian/European Heritage	12 (57)	59 (56)	71 (56)
Missing	0	2 (2)	2 (2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	3 (14)	16 (15)	19 (15)
Not Hispanic/Latino	18 (86)	90 (85)	108 (85)

Height (cm)			
Mean	175.5	176.5	176.3
Standard deviation	8.82	6.94	7.17
Median	175	176	176
Minimum, maximum	158, 193	160, 198	158, 198
Weight (kg)			
Mean	83.4	86.0	85.5
Standard deviation	22.56	20.10	20.45
Median	79	81	80
Minimum, maximum	48, 132	52, 167	48, 167
Body mass index (kg/m ²)			
Mean	26.8	27.5	27.4
Standard deviation	6.00	5.52	5.58
Median	25	26	26
Minimum, maximum	18, 40	18, 48	18, 48
HIV Risk Factors, n (%)			
Homosexual contact	16 (76)	90 (85)	106 (83)
Heterosexual contact	6 (29)	22 (21)	28 (22)
Occupational exposure	1 (5)	2 (2)	3 (2)

CAB = cabotegravir

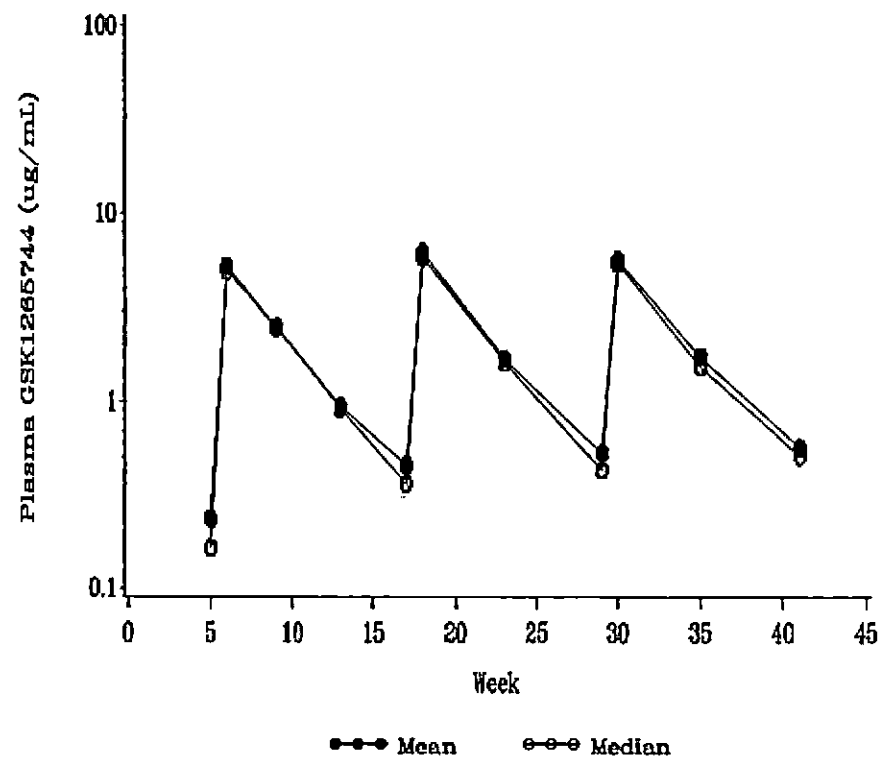
a. For age, the number of subjects were as follows: placebo: n = 21, CAB: n = 105, and total: n = 126.

20. Pharmacokinetic results

Pharmacokinetic results

Mean and median plasma concentrations of CAB following injections at Weeks 5, 17, and 29 are presented in Figure below.

Mean and Median Plasma CAB Concentration-Time Plots (Semi-Logarithmic) by Time Point (PK Parameter Population)



CAB = cabotegravir; PK = pharmacokinetic.

Note: Only concentrations collected within the acceptable collection windows are included in the plots.

Descriptive statistics for key PK parameters are presented in the report and Table 41 below.

Observed median time to peak concentrations (t_{max}) occurred 1-week post injection for all three injections. Geometric mean peak exposures (C_{max}) ranged from 4.26 $\mu\text{g/mL}$ to 5.22 $\mu\text{g/mL}$ across the 3 injections. The area under the concentration-time curve from time zero (predose) to the end of the dosing interval ($AUC[0-\tau]$) was estimated directly by

WNL for profiles with observed troughs that occurred on time or could be extrapolated (valid lambda z). AUC(0-t) was substituted for AUC(0- τ) for profiles that met the criteria for ontime troughs but could not be extrapolated using lambda z. AUC(0- τ) following Injection 3 was 18% higher than following Injection 1, indicating minimal accumulation. The apparent terminal phase $t_{1/2}$ for LA administration was estimated only following Injection 1, where 3 samples were taken after the peak rather than 2 in subsequent intervals. The geometric mean $t_{1/2}$ for Injection 1 was estimated to be 18.4 days, making the dosing interval of 84 days ~4.6 half lives in duration, again consistent with limited accumulation. Geometric mean trough concentrations (C_{τ}) following each injection were 0.302 $\mu\text{g/mL}$, 0.331 $\mu\text{g/mL}$, and 0.387 $\mu\text{g/mL}$ for Injections 1, 2, and 3, respectively.

Table 41 Summary of Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters (PK Parameter Population)

Plasma CAB Parameter	Geometric Mean [95% CI] (CVb%)		
	Injection 1 (n=93)	Injection 2 (n=89)	Injection 3 (n=85)
AUC(0- τ) (h* μ g/mL)	3415 [3140, 3714] (42.5)	3873 [3543, 4235] (44.3)	4021 [3728, 4337] 36.2
C _{max} (μ g/mL)	4.26 [3.64, 4.98] (88.6)	5.22 [4.52, 6.04] (78.0)	4.91 [4.31, 5.60] (66.6)
C _{τ} ^a (μ g/mL)	0.302 [0.237, 0.385] (157)	0.331 [0.253, 0.435] (165)	0.387 [0.296, 0.505] (150)
t _{max} ^b (day)	7.76 (4.95 – 57.0)	6.97 (3.83 – 75.0)	6.99 (5.63 – 43.0)
t _{1/2} ^c (day)	18.4 [16.4, 20.7] (48.4)	NC NC	NC NC

a. CAB = cabotegravir; CVb = between subject coefficient of variation for geometric mean; NC = Not calculated; C _{τ} : concentration at the end of the dosing interval; evaluable only if the actual sampling time fell within ± 4 days of the scheduled sampling time (n=84 Inj 1, n=71 Inj 2, n= 66 Inj 3)

b. Median (range)

c. Reported for Injection 1 only, where 3 concentrations after the peak were collected (n=61)

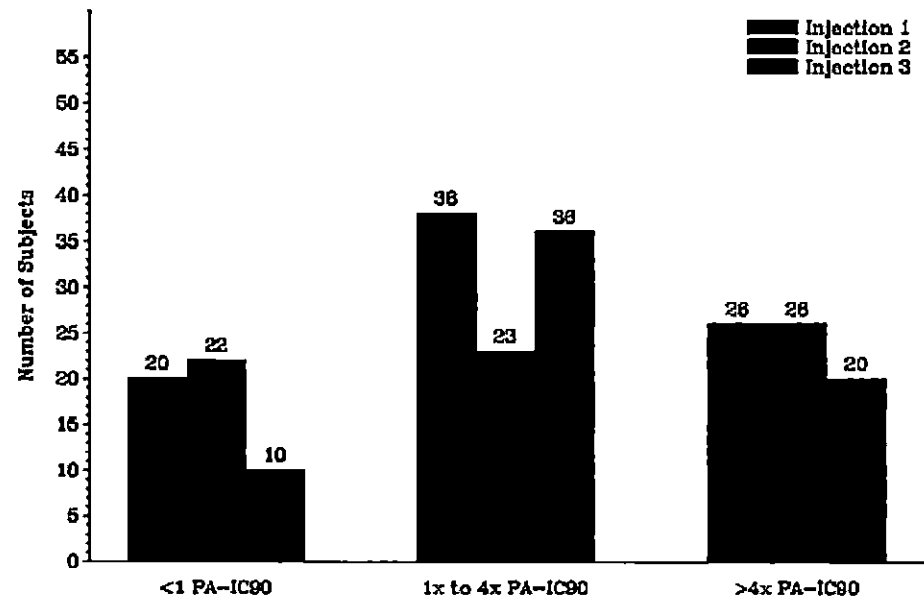
The impact of covariates on CAB parameters was evaluated. First, CAB parameters were summarized by BMI range, either above or below the median BMI. Exposures were higher for the subjects with lower BMI. For example, geometric mean AUC(0- τ) following Injection 1 was 2830 h* μ g/mL for subjects in the upper 50% of BMI, but the corresponding value was 4104 h* μ g/mL for subjects in the lower 50% of BMI. Concentrations at the end of the dosing interval, however, differed from the AUC(0- τ) observations. For example, the geometric means (95% CI) of C _{τ} following Injection 1 were 0.394 (0.286, 0.541) μ g/mL for subjects in the upper 50% of BMI and 0.226 (0.158, 0.325) μ g/mL for

subjects in the lower 50% of BMI.

Pharmacokinetic parameters were also evaluated by needle length. Overall, systemic exposure to CAB following IM injection using a 1.5 inch needle was greater than that observed with a 2 inch needle. For example, geometric mean AUC(0- τ) following Injection 1 was 3671 h* μ g/mL using a 1.5 inch needle, but the corresponding value was 2805 h* μ g/mL using a 2 inch needle (i.e., a 31% increase in exposure for the 1.5 inch needle). This observation was reflected following Injections 2 and 3. It is important to note that needle length and BMI are correlated, in that the longer needle was recommended for subjects with BMI greater than 30 kg/m².

Figure below presents bar graphs showing the number of subjects with C τ within various intervals relative to the PA IC₉₀ value of 0.166 μ g/mL. Approximately 75% of the reportable C τ values exceed the PA IC₉₀ value, and one-third of the values exceed 4 times the PA IC₉₀ value. Thus, approximately two-thirds of the trough concentrations were below the target value of 4 times PA-IC₉₀.

Figure 14 Number of Subjects in CAB Ctau Ranges by Injection Visit (PK Parameter Population)



CAB = cabotegravir, PA-IC90 = protein-adjusted IC90; PK = pharmacokinetic

Health Outcomes Results

The majority of subjects in both treatment groups found it neither inconvenient nor difficult (score of 0) to receive the study medication as recommended, and most subjects in both treatment groups experienced little to no pain or discomfort (scores of 0 to 2) when receiving the study medication during the Injection Phase.

In general, the overall SMSQs and SMSQc mean scores were higher in the placebo treatment group than in the CAB treatment group at each time point; however, given the overlapping CIs, no clear separation between treatment groups can be concluded. In the CAB treatment group, satisfaction with study medication was consistent for the duration of the

	Injection Phase with similar overall scores at Weeks 6, 18, and 30.
21. Safety results	<p>During the Injection Phase, 75/94 (80%) subjects in the CAB treatment group reported a Grade 2 or higher AE compared with 10/21 (48%) subjects in the placebo treatment group. The statistically significant difference between treatment groups ($p < 0.01$) was largely driven by events in the general disorders and administration site conditions system organ class (SOC), in which 56/94 (60%) subjects in the CAB treatment group and 1/21 (5%) subjects in the placebo treatment group reported an event. The most frequently reported event was injection site pain, which was reported by 55/94 (59%) subjects in the CAB treatment group and 1/21 (5%) subjects in the placebo treatment group ($p < 0.01$). Of note, one subject, was randomly assigned to receive placebo, but was inadvertently dosed with CAB for the third injection on 09 FEB-2015 and reported a Grade 2 AE of injection site pain on that same day; this subject was included in the placebo treatment group for the Safety Population. No other preferred terms were statistically different in Grade 2 or higher AEs between treatment groups.</p>

Primary Analysis of Grade 2 or Higher Adverse Events that Occurred in At Least 2 Subjects in Either Group During the Injection Phase (Safety Injection Population)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=21) n (%; 95% CI)	CAB (N=94) n (%; 95% CI)	P-value
Any Grade 2 or higher event	10 (48, 26-70)	75 (80, 70-87)	<0.01
General disorders and administration site conditions			
Any event	1 (5, 0-24)	56 (60, 49-70)	<0.01
Injection site pain	1 (5, 0-24)	55 (59, 48-69)	<0.01
Pyrexia	0 (0, 0-16)	7 (7, 3-15)	0.35
Injection site pruritus	0 (0, 0-16)	6 (6, 2-13)	0.59
Injection site swelling	0 (0, 0-16)	6 (6, 2-13)	0.59
Chills	0 (0, 0-16)	3 (3, 1-9)	>0.99
Injection site induration	0 (0, 0-16)	3 (3, 1-9)	>0.99
Fatigue	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Injection site warmth	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Malaise	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Infections and infestations			
Any event	3 (14, 3-36)	19 (20, 13-30)	0.76
Gastroenteritis	0 (0, 0-16)	4 (4, 1-11)	>0.99
Upper respiratory tract infection	2 (10, 1-30)	4 (4, 1-11)	0.30
Nasopharyngitis	0 (0, 0-16)	3 (3, 1-9)	>0.99
Pharyngitis streptococcal	0 (0, 0-16)	3 (3, 1-9)	>0.99
Influenza	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Viral infection	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Any event	0 (0, 0-16)	14 (15, 8-24)	0.07
Back pain	0 (0, 0-16)	4 (4, 1-11)	>0.99
Myalgia	0 (0, 0-16)	3 (3, 1-9)	>0.99
Arthralgia	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Bursitis	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Musculoskeletal chest pain	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99

Investigations			
Any event	2 (10, 1-30)	8 (9, 4-16)	>0.99
Blood CPK increased	1 (5, 0-24)	3 (3, 1-9)	0.56
Lipase increased	1 (5, 0-24)	2 (2, 0-7)	0.46
Nervous system disorders			
Any event	1 (5, 0-24)	6 (6, 2-13)	>0.99
Headache	1 (5, 0-24)	3 (3, 1-9)	0.56
Blood and lymphatic system disorders			
Any event	0 (0, 0-16)	4 (4, 1-11)	>0.99
Neutropenia	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Gastrointestinal disorders			
Any event	0 (0, 0-16)	4 (4, 1-11)	>0.99
Diarrhoea	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Vomiting	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99

CAB = cabotegravir; CI = confidence interval; CPK = creatine phosphokinase.

Note: Only events that were initiated before or on the subject's Week 41 visit or before the data cut-off date of 15-MAY-2015 for subjects who terminated study drug early were included. Injection Phase was defined as the period from the initial injection to 12 weeks after the last injection among subjects who received at least 1 injection. Exact binomial 95% CI were calculated for both arms for each System Organ Class and each AE term. Fisher's exact test was used to assess the differences in event rates between the 2 arms and no formal multiple comparison adjustments were employed.

Few subjects developed Grade 2 or higher laboratory abnormalities, and there were no statistically significant differences between the treatment groups for these events. Of note, a larger percentage of subjects in the CAB group than in the placebo treatment group developed Grade 2 or higher lipase events (11% versus 5%, respectively), while a smaller percentage of CAB subjects developed Grade 2 or higher creatine kinase events than in the placebo treatment group (6% versus 14%, respectively).

Primary Analysis of Grade 2 or Higher Laboratory Results for the Injection Phase (Safety Injection Population)

Laboratory Test	Placebo (N=21) n (%; 95% CI)	CAB (N=94) n (%; 95% CI)	P-value
Activated prothrombin time/standard	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0.18
Activated partial thromboplastin time	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0.18
Alanine aminotransferase	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Aspartate aminotransferase	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Bilirubin	0 (0, 0-16)	4 (4, 1-11)	>0.99
Carbon dioxide	0 (0, 0-16)	1 (1, 0-6)	>0.99
Cholesterol	1 (5, 0-24)	4 (4, 1-11)	>0.99
Creatine kinase	3 (14, 3-36)	6 (6, 2-13)	0.36
Glucose	2 (10, 1-30)	7 (7, 3-15)	0.97
Leukocytes	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0.99
Lipase	1 (5, 0-24)	10 (11, 5-19)	0.69
Neutrophils	0 (0, 0-16)	3 (3, 1-9)	>0.99
Prothrombin time	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0.18
Urate	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0.18

CAB = cabotegravir, CI = confidence interval.

Note: Only events that were initiated before or on the subject's Week 41 visit or before the data cut-off date of 15-MAY-2015 for subjects who terminated study drug early were included. Injection Phase was defined as the period from the initial injection to 12 weeks after the last injection among subjects who received at least 1 injection. Exact binomial 95% CI were calculated for both arms for each System Organ Class and each AE term. Fisher's exact test was used to assess the differences in event rates between the 2 arms and no formal multiple comparison adjustments were employed.

On-Treatment Overall AEs and Grade 2 through Grade 4 AEs

The majority of subjects in both treatment groups reported at least 1 on treatment AE. Overall, the most commonly reported on-treatment AEs for both groups included injection site pain (86/105 CAB subjects and 12/21 placebo subjects), headache (24/105 CAB subjects and 4/21 placebo subjects), and upper respiratory tract infection (18/105 CAB subjects and 5/21 placebo subjects).

Overall, the majority of subjects in both treatment groups reported a Grade 2 through Grade 4 AE on-treatment (84/105 CAB subjects and 13/21 placebo subjects). In the CAB treatment group, the most frequently

reported Grade 2 through Grade 4 AEs included injection site pain (55/105 CAB subjects), blood creatine phosphokinase (CPK) increased (7/105 CAB subjects), and pyrexia (7/105 CAB subjects).

Injection Phase Overall AEs and Grade 2 through Grade 4 AEs

During the Injection Phase, AEs occurred at a similar frequency for both treatment groups (98% and 90% for the CAB and placebo treatment groups, respectively). The most frequently reported AEs overall included injection site pain, which occurred in 86/94 CAB subjects and 12/21 placebo subjects, and injection site pruritus (18/94 subjects vs 3/21 subjects, respectively).

During the Injection Phase, Grade 2 through Grade 4 AEs occurred more frequently in the CAB treatment group (75/94 subjects) than in the placebo treatment group (10/21 subjects); in the CAB treatment group this was driven primarily by ISRs including injection site pain (55/94 subjects) and injection site swelling and pruritus, (6/94 subjects each). No discernable patterns or trends were observed among subjects in the placebo treatment group.

Oral Phase Overall AEs and Grade 2 through Grade 4 AEs

During the Oral Phase, there was a higher incidence of AEs in the CAB treatment group (56/105 subjects) than in the placebo treatment group (8/21 subjects). The most frequently reported events were diarrhea (8/105 subjects in the CAB treatment group and 2/21 subjects in the placebo treatment group) and headache (9/105 subjects in the CAB treatment group and 1/21 subjects in the placebo treatment group). No discernable patterns or trends for differences between individual AEs between treatment groups were observed during the Oral Phase.

During the Oral Phase, the overall frequency of Grade 2 through Grade 4 AEs reported was similar for both treatment groups (23% of CAB subjects and 19% of placebo subjects). In the CAB treatment group, blood CPK

increased, neutropenia, dizziness, and lipase increase was reported by 2 or more subjects each. All other Grade 2 through Grade 4 AEs during the Oral Phase were reported by 1 subject each.

Drug-Related AEs On-treatment, During the Injection Phase, and During the Oral Phase

Overall, 101/105 (96%) subjects in the CAB treatment group and 15/21 (71%) subjects in the placebo treatment group experienced drug-related AEs on-treatment. The majority of the drug-related events were Grade 1 or Grade 2 in severity. There were few Grade 3 or Grade 4 drug related events in the CAB treatment group (20/105 [19%] subjects and 2/105 [2%] subjects, respectively) and none in the placebo treatment group. Injection site pain was the most frequently reported event in both treatment groups (86/105 [82%] subjects in the CAB treatment group and 12/21 [57%] subjects in the placebo treatment group), as well as the most commonly reported Grade 3 drug-related event among subjects in the CAB treatment group (18 of 105 subjects). All other Grade 3 drug-related AEs were reported for single subjects in the CAB treatment group and included neutropenia, myalgia, and chills. Two subjects in the CAB treatment group developed Grade 4 drug-related events of blood CPK increased. Both events of blood CPK increased were nonserious and resolved without intervention. There was no clinical suspicion in either subject of rhabdomyolysis or renal failure accounting for the observed transient Grade 4 CPK elevations. Both subjects discontinued treatment and were withdrawn from the study. No other drug-related Grade 4 events were reported.

During the Injection Phase, 92/94 (98%) subjects in the CAB treatment group and 15/21 (71%) subjects in the placebo treatment group reported drug related AEs. Most subjects with drug-related events reported at least 1 AE in the general disorders and administration site conditions SOC related to ISRs. The majority of events were Grade 1 or Grade 2 in severity, with injection site pain representing the most common event in both treatment groups. A total of 18/94 (19%) subjects with Grade 3 drug-

related events reported drug-related injection site pain in the CAB treatment group. There were few other Grade 3 drug-related events and no Grade 4 drug-related events reported during the Injection Phase.

During the Oral Phase, 38/105 (36%) subjects in the CAB treatment group and 3/21 (14%) subjects in the placebo treatment group reported drug-related AEs. In the CAB treatment group, the most commonly reported events were in the gastrointestinal disorders, nervous system disorders, general disorders and administrative site conditions SOCs, with headache, fatigue, and diarrhea, as the most common individual AEs. The majority of events were Grade 1 or Grade 2 in severity. Two Grade 4 drug-related AEs of increased blood CPK and 1 Grade 3 drug-related AE of neutropenia occurred during the Oral Phase in the CAB treatment group. In the placebo treatment group, there were 3 Grade 2 drug-related AEs (reported by 1 subject each); these were constipation, hyperglycemia, and insomnia. No other Grade 1, Grade 2, or Grade 3 drug-related AEs occurred among subjects in the placebo treatment group.

No deaths were reported during this study at the time of this Week 41 analysis.

Other Serious Adverse Events On-treatment, During the Injection Phase, and During the Oral Phase

Overall, 2 SAEs were reported on-treatment, one of which occurred in a subject on placebo and was considered drug-related. Both events occurred during the Injection Phase.

An SAE of appendicitis was reported in the CAB treatment group, and an SAE of deep vein thrombosis (DVT) was reported in the placebo treatment group; both events resolved. The SAE of DVT was considered related to study drug while the SAE of appendicitis was considered not related to study drug.

No SAEs were reported during the Oral Phase.

Other Significant Adverse Events On-treatment

Characteristics of Adverse Events of Headache

Overall, 26/105 (25%) subjects in the CAB treatment group and 4/21 (19%) subjects in the placebo treatment group reported AEs of headache while on treatment. All AEs of headache were nonserious, none was Grade 3 or 4 in severity, and none led to study withdrawal. Adverse events of headache were considered drug related in 12/105 (11%) subjects in the CAB group and none was considered drug related in the placebo treatment group. The majority of the AEs of headache were reported once per subject, and those single occurrences were reported for 19/105 (18%) subjects in the CAB group, and 2/21 (10%) subjects in the placebo treatment group. The median duration of headaches was 3.0 hours for the CAB group and 2.0 hours for the placebo treatment group. The majority of subjects recovered from AEs of headache at a similar rate in both treatment groups. The majority of subjects in both treatment groups reported mild AEs of headache (21/105 [20%] subjects in the CAB treatment group and 3/21 [14%] subjects in the placebo treatment group) and continued study medication.

Abdominal Pain Adverse Events

Twelve of 105 (11%) subjects in the CAB treatment group and no subjects in the placebo treatment group reported abdominal pain AEs while on-treatment.

Hypersensitivity Reactions/Skin Rash Adverse Events

There were no AEs of hypersensitivity reactions or skin rashes reported for subjects on treatment.

Injection Site Reaction Adverse Events

Each injection consisted of 2 x 2 mL injections totaling 800 mg of study drug.

During the Injection Phase, in the CAB treatment group, 94 subjects had a total of 272 injections with needles of either length; 197 injections were with a 1.5 inch needle, and 75 injections were with a 2.0 inch needle. In the placebo treatment group, 21 subjects had a total of 62 injections with needles of either length, 53 injections with a 1.5 inch needle, and 9 injections with a 2.0 inch needle. Both treatment groups had a similar proportion of subjects reporting ISR events with the 1.5 inch needle length and with the 2.0 inch needle length (56% and 67%; respectively for placebo and 94% and 88%, respectively for CAB).

Also, during the Injection Phase, 87/94 (93%) subjects in the CAB treatment group experienced a total of 382 ISR events and 12/21 (57%) subjects in the placebo treatment group experienced 23 ISR events, regardless of needle length. In the CAB treatment group, most ISR AEs were Grade 1 (75/94 [80%] subjects) or Grade 2 (53/94 [56%] subjects) in severity. A total of 27 ISR events in 18/94 (19%) subjects were reported as a Grade 3 ISR AE (16/69 [23%] subjects with a 1.5 inch needle, and 2/25 [8%] subjects with a 2.0 inch needle), and no events were reported as a Grade 4 ISR AE in the CAB treatment group. In the placebo treatment group, most ISR AEs were Grade 1 in severity (11/21 [52%] subjects); there was 1 Grade 2, and no Grade 3 or Grade 4 ISR AEs. Overall, the severities of ISR AEs were similar regardless of needle length in both treatment groups.

The majority of the ISR AEs were attributed to injection site pain in both treatment groups. In the placebo treatment group, ISR AEs of pain were reported primarily as Grade 1 in severity.

In both treatment groups injection site pruritus AEs were primarily Grade 1 in severity regardless of needle length. Fewer Grade 2 injection

site pruritus AEs occurred among subjects in the CAB treatment group compared to other ISR AEs and no Grade 2 injection site pruritus occurred among subjects in the placebo treatment group.

Injection site bruising, bumps, discoloration, erythema, induration, swelling, and warm touch were other symptoms commonly reported by subjects in the CAB treatment group and lasted between 2.5 and 9.7 days regardless of needle length.

Common ISR events are defined as all ISR events that occurred in at least 5 or more subjects. In both treatment groups, none of the common ISR events was considered serious or led to withdrawal, and the majority was considered drug-related. The majority of subjects in the CAB treatment group experienced 3 or more common ISR events, while the majority of subjects in the placebo treatment group experienced 1 ISR event, regardless of needle length. In both treatment groups, all common ISR AEs resolved and study medication was continued.

Injection Site Reaction Events of Pain

Twelve subjects reported a total 17 ISR events of pain on placebo (15 with a 1.5 inch needle and 2 with a 2.0 inch needle), while 86 subjects reported a total of 250 ISR events of pain in the CAB treatment group (194 with a 1.5 inch needle and 56 with a 2.0 inch needle). Seventy-nine of the 86 subjects reported more than 1 ISR event of pain on CAB, while only 3 of the 12 subjects reported more than 1 ISR event of pain on placebo. All ISR events of pain were considered drug related, resolved, and study medication was continued. Most events in subjects on CAB were considered mild or moderate (Grade 1 or Grade 2). However, 18 subjects on CAB did report a Grade 3 ISR of pain (16 subjects with a 1.5 inch needle, and 2 subjects with a 2.0 inch needle). All ISR events of pain on the placebo treatment group were mild in severity. Of note, there was one Grade 2 ISR of pain reported for the placebo group; who was randomly assigned to receive placebo, but was inadvertently dosed with CAB for the third injection on 09 FEB 2015 and reported a Grade 2 AE of injection site

pain on that same day; this subject was included in the placebo treatment group for the Safety Population.

Injection Site Reaction Events of Swelling and Bumps

Only subjects in the CAB treatment group reported ISR events of swelling. Fifteen subjects reported a total of 22 ISR events of swelling (18 subjects with a 1.5 inch needle and 4 subjects with a 2.0 inch needle). Five of the 15 subjects reported more than 1 ISR event of swelling. All ISR events of swelling were considered drug related, resolved, and study medication was continued. Most subject events were considered mild (Grade 1) (8 subjects with a 1.5 inch needle, and 3 subjects with a 2.0 inch needle), only 4 subjects reported a Grade 2 ISR of swelling (all with a 1.5 inch needle).

Only subjects in the CAB treatment group experienced ISR events of bumps. Twelve subjects reported a total of 21 ISR events of bumps (13 subjects with a 1.5 inch needle, and 8 subjects with a 2.0 inch needle). Eight of the 12 subjects reported more than 1 ISR event of bumps. All were considered drug related, recovered, and study medication was continued. Most subject events were considered mild (Grade 1) (4 subjects with a 1.5 inch needle, and 5 subjects with a 2 inch needle), and 3 subjects reported a Grade 2 ISR of bumps (all with a 1.5 inch needle).

Adverse Events Leading to Withdrawal From the Study

Overall, 7 subjects in the CAB treatment group and 1 subject in the placebo treatment group experienced an event that led to withdrawal or permanent discontinuation of study drug. All of the events leading to withdrawal in the CAB treatment group occurred during the Oral Phase; the event leading to withdrawal in the placebo treatment group occurred during the Injection Phase.

Clinical Laboratory Results

Mean changes from Baseline in chemistry, hematology, and urinalysis laboratory parameters were similar over the course of the study for the placebo and CAB treatment groups. Increases in lipid concentrations were not significant.

While On-treatment, the overall incidence of clinical chemistry laboratory abnormalities was similar between the CAB and placebo treatment groups, and most out-of-range values were Grade 1 abnormalities. These results were representative of those obtained during the Injection Phase.

During the Oral Phase, clinical chemistry laboratory abnormalities were reported by a higher proportion of subjects in the CAB treatment group compared with the placebo treatment group, and most out-of-range values were Grade 1 abnormalities.

Clinical laboratory parameters of special interest included alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, leukocytes, neutrophils, creatine kinase, creatinine, hemoglobin, and platelets. The majority of subjects had Baseline laboratory values of special interest that were <Grade 1 and did not shift to a higher grade at any point on-treatment. Shifts from <Grade 1 at Baseline to a maximum toxicity \geq Grade 1 postbaseline were rare in the placebo treatment group. Postbaseline shifts to Grade 1 were observed with AST, leukocytes, and neutrophils in 5% to 10% of placebo subjects. None of the placebo subjects had a postbaseline shift to a Grade 2, 3, or 4 toxicity. The most common shift in the CAB group was from <Grade 1 at baseline to Grade 1 postbaseline. This on treatment shift was observed for ALT (9% of subjects), AST (9% of subjects), bilirubin (5% of subjects), leukocytes (2% of subjects), and neutrophils (6% of subjects) for all on study values. Shifts from <Grade 1 to higher toxicity grades were rare but occurred for ALT (shift to Grade 2 in 2% of subjects), AST (shift to Grade 2 in 3% of subjects, and shift to Grade 4 in 1% of subjects), and bilirubin (shift to Grade 2 in 3% of subjects).

Electrocardiogram Results

The majority of subjects had normal ECG findings over the course of the study. Of the abnormal ECG findings reported, all were considered not clinically significant, occurred with similar incidence across the treatment groups, and did not increase in incidence post baseline. There were no clinically significant abnormal ECG findings during the study and no ECG-related AEs. None of the subjects met protocol-specified withdrawal criteria of QTc using the Bazett formula (QTcB) >500 msec.

Most subjects in both treatment groups had a maximum change from Baseline in QTcB of <30 msec and the majority of subjects in both treatment groups had a change from Baseline in QTc using the Fridericia formula (QTcF) <30 msec. In the CAB treatment group, 2 subjects (2%) had a maximum change from Baseline in QTcB of ≥ 60 msec; 1 of these 2 subjects had a concurrent maximum change from Baseline in QTcF of ≥ 60 msec. For both subjects QTc values decreased at subsequent visits.

Vital Sign Measurement Results

Systolic and diastolic blood pressure findings were graded per the Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS) toxicity scale. Mean vital signs were within normal limits throughout the study and were similar across the placebo and CAB groups.

During the Injection Phase of the study, 4 of 105 subjects in the CAB group developed Grade 1, blood pressure-related AEs, (hypertension [n=2], blood pressure increased [n=1]), and diastolic blood pressure increased [n=1]). None of the events was considered treatment-related by the investigator.

Mean changes from Baseline in vital signs across treatment groups did not show clinically relevant changes. Similar mean changes were observed between the placebo and CAB groups.

22. Conclusion (summary)

Safety

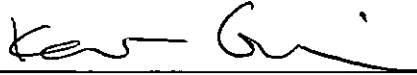
- Oral CAB 30 mg once daily and IM CAB 800 mg Q12 weekly were well tolerated in the Oral and Injection Phases, respectively, with few AEs leading to withdrawal.
- Few subjects developed Grade 2 or higher laboratory abnormalities. Elevations in laboratory parameters of special interest, including ALT, AST, bilirubin, creatine kinase, neutrophils, and lipase, were primarily Grade 1, with few subjects in either group developing Grade 3 or Grade 4 elevations.
- During the Injection Phase, Grade 2 through Grade 4 AEs occurred more frequently in the CAB treatment group compared to saline placebo, driven by ISRs including a statistically significant difference in injection site pain ($p < 0.01$).
- Overall, 2 SAEs (appendicitis and DVT) were reported on treatment, one of which was considered drug-related (DVT, in a subject on placebo). Both events occurred during the Injection Phase.

Pharmacokinetics

- Pharmacokinetic parameters following CAB treatment were not as predicted, driven by a faster absorption rate from the depot injection site.
- Mean C_T concentrations are roughly one-third of expected; therefore, approximately two thirds of subjects had Week 12 concentrations below the target value of 4 times PA-IC90.
- Based on PK results, there is a need to investigate alternative dosing strategy of 600 mg every 8 weeks in subsequent clinical trials.

Health Outcomes

- SMSQc results demonstrated that following repeat injections,

	<p>Week 18 a majority of subjects receiving CAB favored IM CAB injections when compared with oral daily tablets.</p> <ul style="list-style-type: none">• SMSQs results indicated that satisfaction with IM CAB injections was consistent for the duration of the Injection Phase with a majority of subjects both satisfied with, and willing to continue with CAB treatment.• One week following second injection, subjects were universally more satisfied with IM CAB compared with once daily oral CAB, on all 11 items included in the SMSQ.
Applicant (registration certificate holder)	 <hr/> <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 }

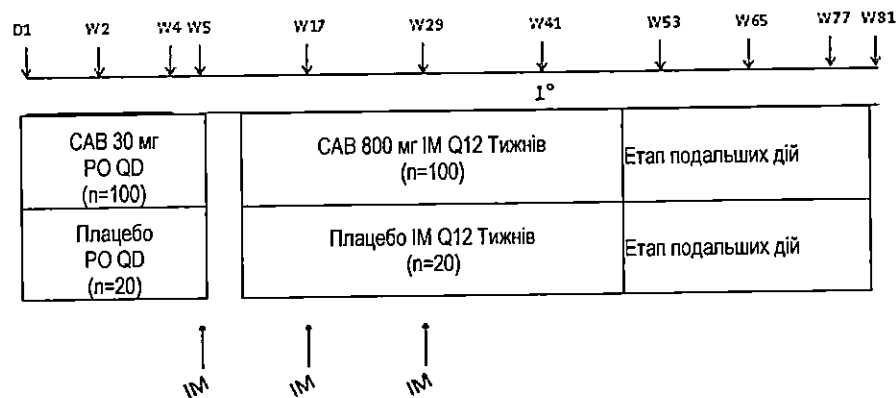
Звіт про клінічне випробування - 26
Випробування ID-201120 (Eclair)

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	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту 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 Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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 ІІа з оцінки безпеки, переносимості та прийнятності ін'єкцій інгібітору ВІЛ-інтегрази тривалої дії GSK1265744 у неінфікованих ВІЛ чоловіків (ECLAIR) - 41-й тиждень, дослідження 201120. Інші проміжні звіти, пов'язані з цим дослідженням, перераховані нижче, 201120 Звіт за 81 тиждень: (Номер документа GSK 2016N269422_00)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період клінічного випробування	з [27 березня 2014] – [15 травня 2015]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 120 Фактично: 127
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість ін'єкційного препарату GSK1265744

	<p>(каботегравір; САВ), ін'єкційного препарату пролонгованої дії (доза 800 мг вводиться в 3 точки з інтервалом 12 тижнів) до 41-го тижня у неінфікованих ВІЛ чоловіків.</p> <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінювати фармакокінетику САВ після кожної внутрішньом'язової (ІМ) ін'єкції протягом 41 тижня. • Описати фармакокінетику САВ за віком, расою, вагою та етнічною приналежністю. • Оцінити безпеку та переносимість пероральних САВ у неінфікованих ВІЛ чоловіків. • Оцініть прийнятність ін'єкцій САВ через 41 тиждень. • Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки, якщо це доречно.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це рандомізоване, багатоцентрове, 2-рівневе, подвійне сліпе дослідження фази 2а для оцінки безпеки, переносимості та прийнятності САВ у дорослих чоловіків. Після скринінгового періоду тривалістю до 30 днів учасники були рандомізовані у співвідношенні 5: 1 для отримання САВ або плацебо.</p> <p>Група дослідження 1: Щоденний пероральний прийом САВ (таблетки по 30 мг) протягом 4 тижнів під час пероральної фази дослідження з наступним 1 тижневим періодом виведення для оцінки безпеки та переносимості перед початком прийому ін'єкцій САВ. Після лабораторних оцінок безпеки пероральної фази учасники перейшли до ін'єкційної фази та отримали ін'єкції САВ або плацебо в 3 точках з інтервалом у 12 тижнів (5-й тиждень, 17-й тиждень та 29-й тиждень). Ін'єкції ІМ склалися з 800 мг САВ або плацебо.</p> <p>Група дослідження 2: Щоденні пероральні ін'єкції плацебо та внутрішньовенні ін'єкції плацебо (0,9% фізіологічного розчину) за тією ж схемою, що і в Групі дослідження 1.</p> <p>За учасниками дослідження Групи дослідження 1 спостерігають протягом 52 тижнів після останньої ін'єкції. За учасниками 2-ї Групи дослідження</p>

спостерігали до завершення 41-го тижня і очищення бази даних, після чого дослідження було розсліпленим, а учасники, які отримували плацебо, були виведені з нього.

Схема дослідження



CAB = каботегравір; D = день; IM = внутрішньом'язово; PO = перорально; QD = один раз на день; Q12 = один раз на 12; W = тиждень.

12. Основні критерії включення

Здорові чоловіки віком від 18 до 65 років, за винятком осіб з високим ризиком інфікування ВІЛ-1 під час скринінгу; учасники повинні мати безрезультативний тест на ВІЛ під час скринінгу або зарахування до дослідження.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Пероральний CAB, дозування таблетки = 30 мг, приймається перорально один раз на день, номери серій = 122369164, 132377415

CAB, суспензія для ін'єкцій, флакон, 2 мл суспензії 200 мг/мл CAB, внутрішньом'язова ін'єкція, номери серій = 132377009, 142380750

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

Плацебо для порівняння з пероральним CAB, що приймається перорально один раз на день, номери серій = 122367171, 122370193

Плацебо CAB, суспензія для ін'єкцій, внутрішньом'язова ін'єкція, номери

	серій = НД
15. Супутня терапія	<p>Під супутніми ліками розуміли рецептурні та безрецептурні препарати, які приймали в період від 30 днів до рандомізації до 30 днів після припинення лікування або завершення дослідження. Супутні препарати призначалися тільки за медичними показаннями під час дослідження. Суб'єктам було рекомендовано повідомляти дослідника про будь-які поточні або запропоновані супутні ліки, як рецептурні, так і - безрецептурні, через потенційну можливість взаємодії між такими препаратами та досліджуваними лікарськими засобами.</p> <p>Дозволені рецептурні та безрецептурні методи лікування, за винятком тих, що перелічені в розділі 4.5.5.2.</p> <p>Всі супутні препарати, які приймалися під час дослідження, були записані в eCRF. Мінімальна вимога полягала в тому, що необхідно було записати назву препарату та дати його прийому.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Вторинні</p> <p>Площа під кривою "концентрація-час" ($AUC[0-\tau]$), концентрація перед дозою (trough) в кінці інтервалу дозування (C_t), максимальна концентрація, що спостерігається (C_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$) та лямбда-z; $AUC(0-\tau)$, C_t, C_{max}, $t_{1/2}$ та лямбда-z плазми крові за демографічними факторами (вік, раса, вага та етнічна приналежність). Також можна було б дослідити статистичну оцінку значущих зв'язків між концентрацією та ефектом.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Основна</p> <p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), супутній прийом лікарських засобів, необхідні клінічні лабораторні дослідження, електрокардіограму (ЕКГ), оцінку життєво важливих показників та реакції у місці введення (ISR) для фази ін'єкцій (з 5-го по 41-й тиждень).</p> <p>Вторинні</p> <p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні явища, супутній</p>

	<p>прийом лікарських засобів, потребують клініко-лабораторної оцінки (з 1-го по 5-й тиждень та з 1-го по 81-й тиждень для пероральних САВ та в цілому); а також частота та тяжкість ISR та оцінка симптомів ISR для фази ін'єкцій (з 5-го по 41-й тиждень)</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розмір вибірки та безпечна популяція:</p> <p>Розмір вибірки - приблизно 100 осіб у групі дослідження лікування САВ та 20 осіб у групі пацієнтів, які отримують плацебо - був обраний для забезпечення адекватної оцінки даних з безпеки, переносимості та фармакокінетики у групі лікування САВ до переходу у велику фазу III дослідження. 20 осіб, які отримували плацебо, слугували контролем, щоб забезпечити чітку інтерпретацію будь-яких результатів щодо безпеки. Популяція безпеки складається з усіх учасників дослідження, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Популяція безпечної ін'єкції складається з усіх учасників дослідження, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію досліджуваного препарату. В аналізі суб'єкти були згруповані на основі лікування, яке вони отримували, незалежно від того, як вони були рандомізовані.</p> <p>Популяція безпеки була основною популяцією для аналізу безпеки. Всі аналізи безпеки проводилися з використанням безпечної популяції; деякі з аналізів безпеки також проводилися з використанням безпечної ін'єкційної популяції.</p> <p>Аналіз безпеки:</p> <p>Було проаналізовано ступінь впливу, клінічні та лабораторні явища 2-го ступеня або вище, ISR, ПР, серйозні ПР, ПР, що призвели до відміни досліджуваного препарату (ПР) та/або виходу з дослідження, інші значні ПР, клініко-лабораторні оцінки, показники життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях, явища з боку печінки, байєсівський аналіз та вживання психоактивних речовин.</p> <p>Фармакокінетичні аналізи:</p> <p>Для популяції фармакокінетичних (ПК) параметрів були побудовані індивідуальні профілі концентрація-час у плазмі крові та профілі</p>

медіана/середнє значення. Для кожної з 3 щоквартальних ін'єкцій 800 мг внутрішньовенно були отримані індивідуальні параметри САВ плазми для кожної з них.

Аналіз результатів здоров'я:

Для оцінки переносимості САВ була надана частка (з 95% довірчим інтервалом СІ для групи дослідження САВ) суб'єктів, які припинили отримання ін'єкцій до завершення повного курсу через ПР, непереносимість ін'єкцій, частоту ін'єкцій або тягар процедур, пов'язаних з ін'єкціями, серед тих суб'єктів, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію, за групами лікування. Для оцінки переносимості та задоволеності досліджуваним препаратом також використовувався опитувальник задоволеності досліджуваним препаратом (SMSQ).

Зміни в планових аналізах:

У розділі 8.4.1.1 протоколу щодо визначення первинної кінцевої точки допущено опіску. У протоколі зазначено, що «Первинний аналіз безпеки включатиме клінічні та лабораторні події 2-го або вищого ступеня, які виникають від першої ін'єкції до 24 тижнів після останньої ін'єкції у суб'єктів, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію». Після останньої ін'єкції мало пройти 12 тижнів, а не 24 тижні. Ця помилка не була виправлена у Поправці 1 до Протоколу.

В рамках вторинного аналізу прийнятності ін'єкцій САВ для суб'єктів, у розділі 8.4.1.2 протоколу та розділі 13.1 Плану звітності та аналізу (RAP) зазначено, що для оцінки прийнятності САВ частка суб'єктів, які розглядають можливість використання САВ для профілактики ВІЛ у майбутньому, буде розрахована серед усіх залучених суб'єктів (включаючи тих, хто припинив прийом препарату під час випробування) та узагальнена за групами лікування. Під час візиту на 41-му тижні або під час візиту під час абстиненції, залежно від того, що відбудеться раніше, респондентів запитували, чи розглядають вони можливість використання САВ для профілактики ВІЛ-інфекції в майбутньому. Ані оцінка наслідків для здоров'я, ані електронна форма звіту про випадок захворювання/база даних дослідження не містили конкретного запитання щодо розгляду можливості подальшого застосування САВ на 41-му тижні або візиту з метою відміни.

GSK/ViiV Healthcare прийняла рішення під час початкового періоду дослідження, що характер вищезазначеного вторинного аналізу може бути аналогічно та ефективно зафіксований та проаналізований на основі запитань щодо результатів для здоров'я. Ці питання є частиною опитувальників задоволеності лікуванням, включаючи SMSQ (статусна версія; SMSQs), Опитувальник задоволеності лікуванням (ін'єкції), що проводиться після ін'єкцій на 6-му, 18-му та 30-му тижнях, а також SMSQ (поточна версія; SMSQs), що проводиться на 18-му тижні. Дані, отримані з опитувальників задоволеності лікуванням, були узагальнені та детально викладені в RAP.

Для подальшого вивчення ПР ISR, довжина голки (1,5 дюйма проти 2,0 дюйма) була включена до зведень подій ISR. Формальних статистичних порівнянь довжини ін'єкційних голок не проводилося.

Медичний словник з регуляторної діяльності (MedDRA) v18.0 об'єднує ПР набряку місця введення ін'єкції та болю в місці введення ін'єкції в одну категорію. Оскільки обидва ці явища становлять інтерес для команди клінічного дослідження, окремі резюме цих різних типів реакцій були створені з використанням зареєстрованих (некодованих) термінів ПР.

Було підраховано та підсумовано бали SMSQs та SMSQs. На момент завершення роботи над RAP психометричні властивості опитувальників не були оцінені.

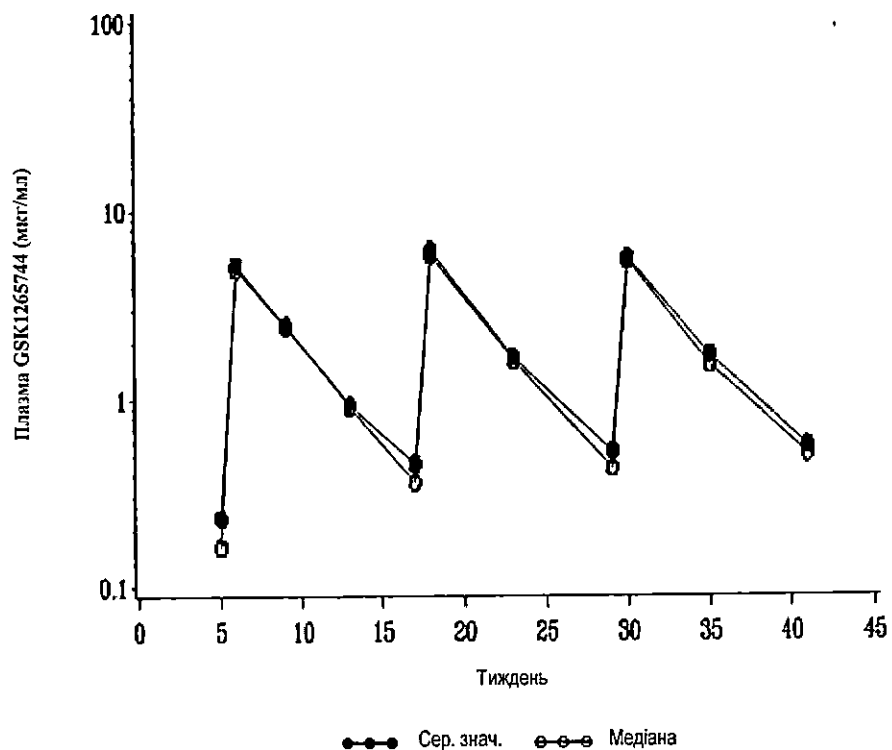
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Короткі демографічні характеристики (рандомізована популяція):

Демографічні характеристики	Плацебо (N=21)	САВ (N=106)	Загалом (N=127)
Вік (років) а			
Сер. знач.	33,7	35,1	34,9
Стандартне відхилення (SD)	11,56	11,75	11,68
Медіана	30	31	31
Мінімум, максимум	21,57	20,61	20,61
Стать, n (%)			
Чоловіча	21 (100)	106(100)	127(100)
Раса, n (%)			
Афро-американського/африканського походження	7 (33)	33 (31)	40(31)
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	0	3(3)	3 (2)
Азіатського походження Центральна / Південна Азія	1(5)	2 (2)	3 (2)
Азіатське- східноазіатського походження	1(5)	2 (2)	3 (2)
Азійське - японське походження	0	0	0
Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	0	1 (<1)	1 (<1)
Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану	0	1(<1)	1(<1)
Білошкірі/арабсько-північноафриканського походження	0	3(3)	3 (2)
Білошкірі/європейського походження	12(57)	59 (56)	71 (56)
Дані відсутні	0	2(2)	2 (2)
Етнічна приналежність, n (%)			
Латиноамериканці/ латиноамериканці	3(14)	16 (15)	19 (15)
Не іспаномовні/ латиноамериканці	18(86)	90 (85)	108(85)

	Зріст (см)			
	Сер. знач.	175,5	176,5	176,3
	Стандартне відхилення	8,82	6,84	7,17
	Медіана	175	176	176
	Мінімум, максимум	158 193	160198	158198
	Вага (кг)			
	Сер. знач.	83,4	86,0	85,5
	Стандартне відхилення	22,56	20,10	20,45
	Медіана	79	81	80
	Мінімум, максимум	48 132	52167	48167
	Індекс маси тіла (кг/м ²)			
	Сер. знач.	26,8	27,5	27,4
	Стандартне відхилення	6,00	5,52	5,58
	Медіана	25	26	26
	Мінімум, максимум	18,40	18,48	18,48
	Фактори ризику розвитку НАСГ (n ≈%)			
	Гомосексуальні контакти	16(76)	90 (85)	106 (83)
	Гетеросексуальний контакт	6(29)	22 (21)	28 (22)
	Професійний вплив	1(5)	2 (2)	3 (2)
	САВ = каботегравір			
а. За віком кількість суб'єктів була такою: плацебо: n = 21, САВ: n = 105, і всього: n = 126.				
20. Результати ефективності	Результати фармакокінетики			
	Середні та медіанні концентрації САВ у плазмі крові після ін'єкцій на 5-му, 17-му та 29-му тижнях представлені на рисунку нижче.			

Середні та медіанні концентрації САВ у плазмі крові від часу (напівлогарифмічні) за часовими точками (популяція параметра РК)



САВ = каботегравір; РК = фармакокінетичний

Примітка: До графіків включено лише концентрації, зібрані в межах допустимих інтервалів збору.

Описові статистичні дані для ключових параметрів ПК представлені у звіті та Таблиці 41 нижче.

Спостережуваний середній час досягнення пікових концентрацій (t_{max}) спостерігався через 1 тиждень після ін'єкції для всіх трьох ін'єкцій. Середні геометричні пікові експозиції (C_{max}) становили від 4,26 мкг/мл до 5,22 мкг/мл для 3 ін'єкцій. Площа під кривою "концентрація-час" від нульового часу (переддоза) до кінця інтервалу між прийомами лікарського препарату ($AUC[0-\tau]$) оцінювалася безпосередньо за допомогою WNL для профілів зі

спостережуваними западинами, які виникали вчасно або могли бути екстрапольовані (дійсна лямбда z). AUC(0-t) було замінено на AUC(0- τ) для профілів, які відповідали критеріям своєчасних западин, але не могли бути екстрапольовані за допомогою лямбда z. AUC(0- τ) після ін'єкції 3 була на 18% вищою, ніж після ін'єкції 1, що свідчить про мінімальну кумуляцію. Очевидна кінцева фаза $t_{1/2}$ для введення LA була оцінена тільки після ін'єкції 1, де було відібрано 3 зразки після піку, а не 2 в подальших інтервалах. Середнє геометричне значення $t_{1/2}$ для ін'єкції 1 становило 18,4 дня, що робить інтервал між дозуваннями у 84 дні тривалістю $\sim 4,6$ періоду напіввиведення, що знову ж таки узгоджується з обмеженим накопиченням. Середні геометричні концентрації (C τ) після кожної ін'єкції становили 0,302 мкг/мл, 0,331 мкг/мл та 0,387 мкг/мл для ін'єкцій 1, 2 та 3 відповідно.

Таблиця 41 Зведені фармакокінетичні параметри САВ у плазмі крові (РК Параметр Популяція)

САВ параметри у плазмі	Середнє геометричне [95% СІ] (CVb%)		
	Ін'єкція 1 (n=93)	Ін'єкція 2 (n=89)	Ін'єкція 3 (n=85)
AUC(0-τ) (год*мкг/мл)	3415 [3140, 3714] (42,5)	3873 [3543, 4235] (44,3)	4021 [3728, 4337] 36,2
С _{max} (мкг/мл)	4,26 [3,64, 4,98] (88,6)	5,22 [4,52 6,04] (78,0)	4,91 [4,31 5,60] (66,6)
С _τ ^a (мкг/мл)	0,302 [0,237, 0,385] (157)	0,331 [0,253 0,435] (165)	0,387 [0,296 0,505] (150)
t _{max} b (День)	7,76 (4,95-57,0)	6,97 (3,83-75,0)	6,99 (5,63-43,0)
t _{1/2} ^c (днів)	18,4 [16,4, 20,7] (48,4)	NC NC	NC NC

- a. САВ = каботегравір, CVb% = між суб'єктний коефіцієнт варіації для середнього геометричного значення; NC = не розраховується; С_τ: концентрація в кінці інтервалу дозування; оцінюється тільки якщо фактичний час відбору зразків припадає на ±4 дні від запланованого часу відбору зразків (n=84 Іпj 1, n=71 Іпj 2, n= 66 Іпj 3)
- b. Медіана (діапазон)
- c. Зареєстровано лише для ін'єкції 1, де було зібрано 3 концентрації після піку (n=61)

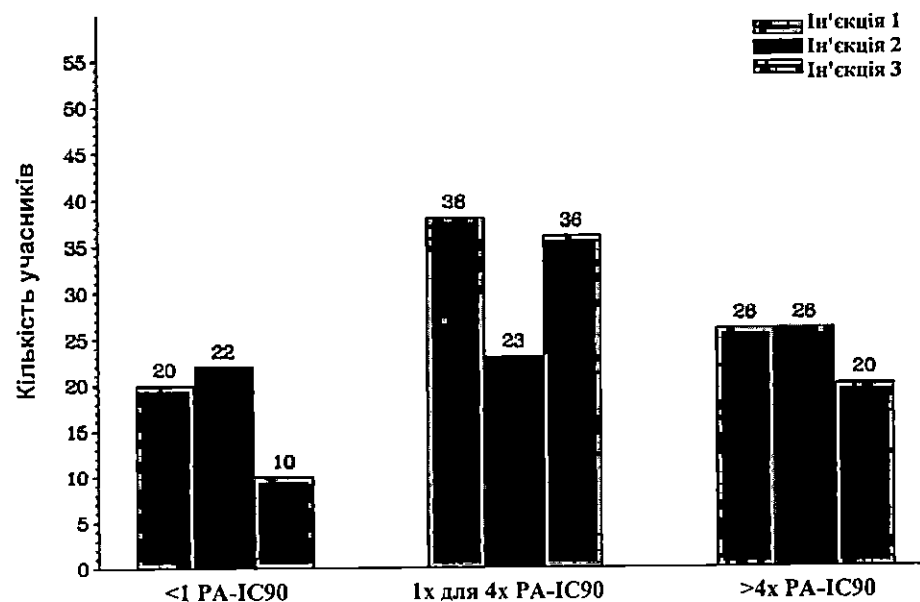
Було оцінено вплив коваріатів на параметри САВ. По-перше, параметри САВ були узагальнені за діапазоном ВМІ: вище або нижче медіанного ВМІ. Експозиція була вищою для суб'єктів з нижчим ВМІ. Наприклад, середнє геометричне значення AUC(0-τ) після ін'єкції 1 становило 2830 год*мкг/мл для суб'єктів з верхніми 50% індексу маси тіла, але відповідне значення становило 4104 год*мкг/мл для суб'єктів з нижчими 50% індексу маси тіла. Концентрації в кінці інтервалу дозування, однак, відрізнялися від спостережень AUC(0-τ). Наприклад, середнє геометричне значення (95% СІ) С_τ після ін'єкції 1 становило 0,394 (0,286, 0,541) мкг/мл для суб'єктів з

верхніми 50% індексу маси тіла та 0,226 (0,158, 0,325) мкг/мл для суб'єктів з нижніми 50% індексу маси тіла.

Фармакокінетичні параметри також оцінювали за довжиною голки. Загалом, системна експозиція САВ після ін'єкції ІМ з використанням 1,5-дюймової голки була більшою, ніж при використанні 2-дюймової голки. Наприклад, середнє геометричне значення АUC(0-т) після ін'єкції 1 становило 3671 год*мкг/мл при використанні голки 1,5 дюйма, але відповідне значення становило 2805 год*мкг/мл при використанні голки 2 дюйми (тобто збільшення експозиції на 31% для голки 1,5 дюйма). Це спостереження було відображено після ін'єкцій 2 та 3. Важливо зазначити, що довжина голки та індекс маси тіла корелюють між собою: довшу голку рекомендували пацієнтам з індексом маси тіла понад 30 кг/м².

На рисунку нижче представлені гістограми, що показують кількість осіб з Ст в різних інтервалах відносно значення РА ІС90 0,166 мкг/мл. Приблизно 75% звітних значень Ст перевищують значення РА ІС90, а третина значень перевищує в 4 рази значення РА ІС90. Таким чином, приблизно дві третини концентрацій у кориті були нижчими за цільове значення у 4 рази РА-ІС90.

Рисунок 14 Кількість респондентів у діапазонах САВ Стаи за відвідуванням ін'єкцій (популяція за параметром РК)



САВ = каботегравір; PA-IC90 = скоригований на білок IC99; РК = фармакокінетичний

Результати здоров'я

Більшість досліджуваних в обох групах не відчували ані незручностей, ані труднощів (оцінка 0) під час прийому досліджуваного препарату відповідно до рекомендацій, і більшість досліджуваних в обох групах не відчували болю або дискомфорту (оцінка від 0 до 2) під час прийому досліджуваного препарату під час ін'єкційної фази.

Загалом, загальні середні бали SMSQs та SMSQc були вищими в групі плацебо, ніж у групі лікування САВ, у кожній точці часу; однак, враховуючи перекриття CI, чіткого розмежування між групами лікування зробити не можна. У групі лікування САВ задоволеність досліджуваним препаратом була стабільною протягом усього періоду ін'єкційної фази з однаковими загальними показниками на 6, 18 та 30-му тижнях.

21. Результати безпеки

Під час ін'єкційної фази 75/94 (80%) пацієнтів у групі лікування САВ повідомили про ПР 2 ступеня або вище порівняно з 10/21 (48%) пацієнтами у групі лікування плацебо. Статистично значуща різниця між групами лікування ($p < 0,01$) була значною мірою зумовлена подіями у сфері загальних розладів та умовами в місці введення система клас системи органів (SOC), в якому 56/94 (60%) пацієнтів у групі лікування САВ та 1/21 (5%) пацієнтів у групі лікування плацебо повідомили про подію. Найчастіше повідомлялося про біль у місці ін'єкції, про який повідомили 55/94 (59%) осіб у групі лікування САВ та 1/21 (5%) осіб у групі лікування плацебо ($p < 0,01$). Слід зазначити, що один учасник, який був рандомізований для отримання плацебо, але випадково отримав дозу САВ для третьої ін'єкції 09 лютого 2015 року і повідомив про біль у місці ін'єкції 2 ступеня того ж дня; цей учасник був включений у групу плацебо для безпечної популяції. Інші терміни, яким надавали перевагу, статистично не відрізнялися між групами лікування при ПР 2 ступеня або вище.

Первинний аналіз небажаних явищ 2-го ступеня або вище, що виникли щонайменше у 2 суб'єктів в кожній групі під час фази ін'єкції (популяція безпечної ін'єкції)

Клас системи органів Бажаний термін	Плацебо (N=21) n (%; 95% CI)	СAB (N=94) n (%; 95% CI)	P-значення
Будь-яка подія 2 класу або вище	10 (48, 26-70)	75 (80, 70-87)	<0,01
Загальні розлади та реакції в місці введення			
Будь-яка ПР	1 (5, 0-24)	56 (60,49-70)	<0,01
Біль у місці введення	1 (5, 0-24)	55 (59, 48-69)	<0,01
Пірексія	0 (0, 0-16)	7 (7, 3-15)	0,35
Свербіж у місці ін'єкції	0 (0, 0-16)	6(6,2-13)	0,59
Набряк у місці введення	0 (0, 0-16)	6 (6, 2-13)	0,59
Озноб	0 (0, 0-16)	3 (3,1-9)	>0,99
Ущільнення у місці введення	0 (0, 0-16)	3 (3,1-9)	>0,99
Втома	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0,99
Тепло в місці введення	0 (0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Нездужання	0 (0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Інфекції та інвазії			
Будь-яка ПР	3 (14, 3-36)	19 (20,13-30)	0,76
Гастроентерит	0 (0, 0-16)	4 (4, 1-11)	>0,99
Інфекція верхніх дихальних шляхів	2(10,1-30)	4 (4, 1-11)	0,30
Назофарингіт	0 (0, 0-16)	3 (3, 1-9)	>0,99
Фарингіт стрептококовий	0 (0, 0-16)	3 (3,1-9)	>0,99
Грип	0 (0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Вірусна інфекція	0 (0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			
Будь-яка ПР	0 (0, 0-16)	14(15,8-24)	0,07
Біль у спині	0 (0, 0-16)	4 (4, 1-11)	>0,99
Міалгія	0 (0, 0-16)	3 (3,1-9)	>0,99
Артралгія	0 (0, 0-16)	2 (2, 0-7)	>0,99
Бурсит	0 (0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
М'язово-скелетний біль у грудях	0 (0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99

Дослідження			
Будь-яка ПР	2(10,1-30)	8(9, 4-16)	>0,99
СРК у крові підвищений	1 (5, 0-24)	3 (3, 1-9)	0,56
Підвищення кількості ліпаз	1 (5, 0-24)	2 (2,0-7)	0,46
Порушення з боку нервової системи			
Будь-яка ПР	1 (5, 0-24)	6(6,2-13)	>0,99
Головний біль	1 (5, 0-24)	3 (3,1-9)	0,56
Порушення з боку крові та лімфатичної системи			
Будь-яка ПР	0(0, 0-16)	4(4, 1-11)	>0,99
Нейтропенія	0(0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту			
Будь-яка ПР	0(0, 0-16)	4(4, 1-11)	>0,99
Діарея	0(0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Блювання	0(0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99

САВ = каботегравір; СІ = довірчий інтервал; СРК = креатинфосфокіназа.

Примітка: До уваги бралися лише події, які розпочалися до або під час візиту учасника на 41-му тижні або до дати відсікання даних 15 травня 2015 року для учасників, які достроково припинили прийом досліджуваного препарату. Фаза ін'єкції визначалася як період від початкової ін'єкції до 12 тижнів після останньої ін'єкції серед суб'єктів, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію. Точні біноміальні 95% СІ були розраховані для обох рук для кожного класу системних органів і кожного терміну ПР. Точний критерій Фішера використовувався для оцінки відмінностей у частоті подій між 2 групами, і жодних формальних поправок для множинного порівняння не застосовувалося.

У небагатьох пацієнтів розвинулися лабораторні відхилення 2-го ступеня або вище, і не було статистично значущих відмінностей між групами лікування за цими показниками. Слід зазначити, що у більшого відсотка пацієнтів у групі САВ, ніж у групі плацебо, розвинулися порушення ліпази 2 ступеня або вище (11% проти 5% відповідно), тоді як у меншого відсотка пацієнтів у групі САВ розвинулися порушення креатинкінази 2 ступеня або вище, ніж у групі плацебо (6% проти 14% відповідно).

Первинний аналіз результатів лабораторних досліджень 2-го або вищого рівня для фази ін'єкцій (популяція безпечних ін'єкцій)

Лабораторний тест	Плацебо	САВ	P-значення
	(N=21)	(N=94)	
	n (%; 95% CI)	n (%; 95% CI)	
Активованій протромбіновий час/стандарт	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0,18
Активованій частковий тромболіастинний час	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0,18
Аланінамінотрансфераза	0(0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Аспаратамінотрансфераза	0(0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Білірубін	0(0, 0-16)	4(4, 1-11)	>0,99
Вуглекислий газ	0(0, 0-16)	1 (1,0-6)	>0,99
Холестерин	1 (5, 0-24)	4(4,1-11)	>0,99
Креатинкіназа	3 (14,3-36)	6(6,2-13)	0,36
Сахар	2(10,1-30)	7(7, 3-15)	0,97
Лейкоцити	0(0, 0-16)	2 (2,0-7)	>0,99
Ліпаза	1 (5, 0-24)	10(11,5-19)	0,69
Нейтрофіл	0(0, 0-16)	3 (3,1-9)	>0,99
Протромбіновий час	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0,18
Urate	1 (5, 0-24)	0 (0, 0-4)	0,18

САВ = каботегравір; CI = довірчий інтервал.

Примітка: До уваги бралися лише події, які розпочалися до або під час візиту учасника на 41-му тижні або до дати відсікання даних 15 травня 2015 року для учасників, які достроково припинили прийом досліджуваного препарату. Фаза ін'єкції визначалася як період від початкової ін'єкції до 12 тижнів після останньої ін'єкції серед суб'єктів, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію. Точні біноміальні 95% CI були розраховані для обох рук для кожного класу системних органів і кожного терміну ПР. Точний критерій Фішера використовувався для оцінки відмінностей у частоті подій між 2 групами, і жодних формальних поправок для множинного порівняння не застосовувалося.

Загальна ПР на фоні лікування та ПР від 2 до 4 ступенів

Більшість пацієнтів в обох групах лікування повідомили про щонайменше 1 ПР на фоні лікування. Загалом, найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на фоні лікування в обох групах, як біль у місці ін'єкції (86/105 осіб, які приймали САВ, та 12/21 осіб, які приймали плацебо), головний біль (24/105 осіб, які приймали САВ, та 4/21 осіб, які приймали плацебо) та інфекції верхніх дихальних шляхів (18/105 осіб, які приймали САВ, та 5/21 осіб, які приймали плацебо).

Загалом, більшість пацієнтів в обох групах лікування повідомили про ПР від 2 до 4 ступеня на початку лікування (84/105 осіб, які отримували САВ, та 13/21 осіб, які отримували плацебо). У групі лікування САВ найчастіше

повідомлялося про 2-4 ступені ПР, включаючи біль у місці введення (55/105 осіб, які отримували САВ), підвищення рівня креатинфосфокінази (СРК) у крові (7/105 осіб, які отримували САВ) та пірексію (7/105 осіб, які отримували САВ).

Загальні ПР фази нагнітання та ПР класів від 2 до 4

Під час фази ін'єкцій ПР виникали з однаковою частотою в обох групах лікування (98% та 90% для груп лікування САВ та плацебо відповідно). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як біль у місці ін'єкції, який спостерігався у 86/94 осіб, які приймали САВ, і 12/21 осіб, які отримували плацебо, та свербіж у місці ін'єкції (18/94 осіб проти 3/21 особи, відповідно).

Під час ін'єкційної фази у групі лікування САВ (75/94 пацієнти) частіше виникали ПР 2-го та 4-го ступенів, ніж у групі плацебо (10/21 пацієнт); у групі лікування САВ це було пов'язано насамперед з такими ПР, як біль у місці ін'єкції (55/94 пацієнти) та набряк і свербіж у місці ін'єкції (по 6/94 пацієнти). У групі плацебо не було виявлено жодних помітних закономірностей чи тенденцій.

Пероральна фаза - загальні ПР та ПР 2-4 класів

Під час пероральної фази спостерігалася вища частота виникнення ПР у групі лікування САВ (56/105 осіб), ніж у групі лікування плацебо (8/21 особа). Найчастіше повідомлялося про діарею (8/105 осіб у групі лікування САВ та 2/21 осіб у групі лікування плацебо) та головний біль (9/105 осіб у групі лікування САВ та 1/21 осіб у групі лікування плацебо). Під час пероральної фази не було виявлено жодних помітних закономірностей або тенденцій щодо відмінностей між окремими ПР між групами лікування.

Під час пероральної фази загальна частота повідомлень про ПР від 2 до 4 ступеня була подібною в обох групах лікування (23% осіб, які приймали САВ, та 19% осіб, які приймали плацебо). У групі лікування САВ підвищення СРК крові, нейтропенія, запаморочення та підвищення рівня ліпази спостерігалися у 2 або більше осіб у кожній групі. Про всі інші ПР 2-4 класів під час усного етапу повідомили по 1 учаснику.

Медикаментозні ПР на фоні лікування, під час ін'єкційного введення та під час перорального застосування

Загалом, 101/105 (96%) пацієнтів у групі лікування САВ та 15/21 (71%) пацієнтів у групі плацебо зазнали медикаментозних ПР на фоні лікування. Більшість випадків, пов'язаних з препаратами, були 1-го або 2-го ступеня тяжкості. У групі лікування САВ було мало пов'язаних з прийомом ліків подій 3-го або 4-го ступенів (20/105 [19%] осіб та 2/105 [2%] осіб відповідно), а в групі плацебо - жодного випадку. Біль у місці введення був найчастішим явищем, про яке повідомляли в обох групах лікування (86/105 [82%] пацієнтів у групі лікування САВ та 12/21 [57%] пацієнтів у групі лікування плацебо), а також найчастішим явищем 3-го ступеня, пов'язаним з прийомом препарату, серед пацієнтів у групі лікування САВ (18 з 105 пацієнтів). Про всі інші ПР 3-го ступеня, пов'язані з прийомом препарату, повідомлялося у поодиноких пацієнтів у групі лікування САВ, і вони включали нейтропенію, міалгію та озноб. У двох суб'єктів у групі лікування САВ розвинулися медикаментозні явища 4-го ступеня, пов'язані з підвищенням СРК крові. Обидва випадки підвищення СРК крові були несерйозними і пройшли без втручання. У жодного з пацієнтів не було клінічної підозри на рабдоміоліз або ниркову недостатність, які б пояснювали транзиторне підвищення СРК 4-го ступеня. Обидва суб'єкти припинили лікування і були виведені з дослідження. Не повідомлялося про інші події 4-го ступеня, пов'язані з прийомом лікарських засобів.

Під час ін'єкційної фази 92/94 (98%) пацієнтів у групі лікування САВ та 15/21 (71%) пацієнтів у групі плацебо повідомили про медикаментозні ПР, пов'язані з прийомом препарату. Більшість суб'єктів з побічними реакціями, пов'язаними з прийомом лікарських засобів, повідомили щонайменше про 1 ПР у розділі «Загальні розлади та умови місця введення» SOC, пов'язаного з ISR. Більшість подій були 1-го або 2-го ступеня тяжкості, причому біль у місці введення був найпоширенішим явищем в обох групах лікування. Загалом 18/94 (19%) респондентів з явищами 3-го ступеня, пов'язаними з наркотиками, повідомили про біль у місці введення наркотиків у групі лікування САВ. Під час ін'єкційної фази було зафіксовано декілька інших випадків, пов'язаних з лікарським засобом 3-го ступеня, та жодного випадку, пов'язаного з лікарським засобом 4-го ступеня.

Під час пероральної фази 38/105 (36%) пацієнтів у групі лікування САВ та

3/21 (14%) пацієнтів у групі лікування плацебо повідомили про пов'язані з препаратом ПР. У групі лікування САВ найчастіше повідомлялося про шлунково-кишкові розлади, розлади нервової системи, загальні розлади та адміністративні умови SOC, з головним болем, втому та діареєю як найпоширенішими індивідуальними ПР. Більшість подій мали 1 або 2 ступінь тяжкості. Під час пероральної фази у групі лікування САВ сталося два пов'язаних з препаратом ПР 4-го ступеня, пов'язаних з підвищенням СРК крові, та 1 пов'язане з препаратом ПР 3-го ступеня, пов'язане з нейтропенією, у групі лікування САВ. У групі плацебо спостерігалось 3 пов'язані з прийомом препарату небажані явища 2-го ступеня (про кожне з них повідомили по 1 суб'єкту): запор, гіперглікемія та безсоння. У групі плацебо не спостерігалось жодних інших медикаментозних ПР 1-го, 2-го або 3-го ступенів серед осіб, які отримували плацебо.

На момент аналізу 41-го тижня не було зафіксовано жодного смертельного випадку під час цього дослідження.

Інші серйозні побічні явища під час лікування, під час ін'єкційної фази та під час пероральної фази

Загалом повідомлялося про 2 СПЯ під час лікування, одне з яких виникло у пацієнта, який приймав плацебо, і було розцінене як пов'язане з прийомом препарату. Обидві події відбулися під час ін'єкційної фази.

У групі лікування САВ повідомлялося про випадки апендициту, а в групі лікування плацебо - про випадки тромбозу глибоких вен (DVT); обидва випадки минули безслідно. СПЯ DVT вважався пов'язаним з досліджуваним препаратом, тоді як СПЯ апендициту вважався не пов'язаним з досліджуваним препаратом.

Під час пероральної фази не повідомлялося про жодні СПЯ.

Інші значні небажані явища під час лікування

Характеристика небажаних явищ головного болю

Загалом, 26/105 (25%) пацієнтів у групі лікування САВ та 4/21 (19%) пацієнтів у групі лікування плацебо повідомили про побічні ефекти у вигляді головного болю під час лікування. Усі ПР головного болю були несерйозними, жоден з них не був 3 або 4 ступеня тяжкості, і жоден не призвів до відміни дослідження. Побічні явища, пов'язані з головним болем, були пов'язані з прийомом препарату у 12/105 (11%) пацієнтів у групі САВ, і жодне з них не було пов'язане з прийомом препарату у групі плацебо. Про більшість випадків головного болю повідомлялося один раз на одного пацієнта, і ці поодинокі випадки були зареєстровані у 19/105 (18%) пацієнтів у групі прийому САВ та у 2/21 (10%) пацієнтів у групі прийому плацебо. Середня тривалість головного болю становила 3,0 години в групі САВ і 2,0 години в групі плацебо. Більшість пацієнтів одужали від ПР головного болю з однаковою швидкістю в обох групах лікування. Більшість пацієнтів в обох групах лікування повідомляли про легкі побічні ефекти у вигляді головного болю (21/105 [20%] пацієнтів у групі лікування САВ та 3/21 [14%] пацієнтів у групі лікування плацебо) і продовжували приймати досліджувані препарати.

Побічні явища, пов'язані з абдомінальним болем

Дванадцять із 105 (11%) пацієнтів у групі лікування САВ і жоден пацієнт у групі лікування плацебо не повідомили про ПР болю в животі під час лікування.

Реакції гіперчутливості/шкірні висипання Побічні явища

У суб'єктів, які отримували лікування, не повідомлялося про випадки реакцій гіперчутливості або шкірних висипань.

Побічні реакції у місці введення

Кожна ін'єкція складалася з 2 ін'єкцій по 2 мл, що загалом містили 800 мг досліджуваного препарату.

Під час ін'єкційної фази в групі лікування САВ 94 учасники отримали загалом 272 ін'єкції голками різної довжини; 197 ін'єкцій було зроблено голкою 1,5 дюйма, а 75 ін'єкцій - голкою 2,0 дюйма. У групі плацебо 21 суб'єкт отримав загалом 62 ін'єкції голками будь-якої довжини, 53 ін'єкції голкою 1,5 дюйма та 9 ін'єкцій голкою 2,0 дюйма. В обох групах лікування була однакова частка пацієнтів, які повідомляли про випадки ISR при використанні голки довжиною 1,5 дюйма та 2,0 дюйма (56% та 67% відповідно для плацебо та 94% та 88% відповідно для САВ).

Крім того, під час ін'єкційної фази у 87/94 (93%) пацієнтів у групі лікування САВ сталося загалом 382 випадки ISR, а у 12/21 (57%) пацієнтів у групі лікування плацебо - 23 випадки ISR, незалежно від довжини голки. У групі лікування САВ більшість ISR ПР були 1-го (75/94 [80%] пацієнтів) або 2-го (53/94 [56%] пацієнтів) ступеня тяжкості. Загалом у 18/94 (19%) пацієнтів було зареєстровано 27 випадків ISR 3-го ступеня (16/69 [23%] пацієнтів з 1,5-дюймовою голкою та 2/25 [8%] пацієнтів з 2,0-дюймовою голкою), і не було зареєстровано жодного випадку ISR 4-го ступеня в групі лікування САВ. У групі плацебо більшість ISR ПР були 1-го ступеня тяжкості (11/21 [52%] осіб); був 1 випадок 2-го ступеня, і не було жодного ISR ПР 3-го або 4-го ступеня тяжкості. Загалом, ступінь тяжкості ISR ПР була подібною незалежно від довжини голки в обох групах лікування.

Більшість випадків ISR ПР були пов'язані з болем у місці ін'єкції в обох групах лікування. У групі плацебо біль, пов'язаний з ISR, був віднесений переважно до 1-го ступеня тяжкості.

В обох групах лікування свербіж у місці введення був переважно 1-го ступеня тяжкості, незалежно від довжини голки. У групі лікування САВ спостерігалася менша кількість ПР свербіжу в місці введення ін'єкції 2-го ступеня порівняно з іншими ПР ISR, а в групі лікування плацебо не спостерігалася жодної ПР свербіжу в місці введення ін'єкції 2-го ступеня.

Серед інших симптомів, про які часто повідомляли пацієнти в групі

лікування САВ, були синці в місці введення, шишки, зміна кольору, еритема, ущільнення, набряк і теплий дотик, які тривали від 2,5 до 9,7 днів, незалежно від довжини голки.

Поширені події ISR визначаються як всі події ISR, які відбулися щонайменше у 5 або більше суб'єктів. В обох групах лікування жодне з поширених явищ ISR не вважалося серйозним і не призводило до синдрому відміни, а більшість з них вважалися пов'язаними з прийомом наркотиків. У більшості пацієнтів у групі лікування САВ спостерігалось 3 або більше поширених випадків ISR, тоді як у більшості пацієнтів у групі лікування плацебо спостерігався 1 випадок ISR, незалежно від довжини голки. В обох групах лікування всі поширені ISR ПР зникли, і прийом досліджуваних препаратів було продовжено.

Реакція у місці введення ін'єкції Випадки болю

Дванадцять пацієнтів повідомили про 17 випадків болю ISR на плацебо (15 з 1,5-дюймовою голкою та 2 з 2,0-дюймовою голкою), тоді як 86 пацієнтів повідомили про 250 випадків болю ISR у групі лікування САВ (194 з 1,5-дюймовою голкою та 56 з 2,0-дюймовою голкою). Сімдесят дев'ять з 86 досліджуваних повідомили про більш ніж 1 випадок болю при прийомі САВ, тоді як лише 3 з 12 досліджуваних повідомили про більш ніж 1 випадок болю при прийомі плацебо. Всі випадки болю при ISR вважалися пов'язаними з лікарським засобом, вирішувалися, і прийом досліджуваного препарату продовжувався. Більшість подій в тестах на САВ були оцінені як легкі або помірні (Ступінь 1 або Ступінь 2). Однак, 18 учасників дослідження САВ повідомили про 3-й ступінь болю за шкалою ISR (16 учасників з 1,5-дюймовою голкою та 2 учасники з 2,0-дюймовою голкою). Усі випадки ISR, пов'язані з болем у групі плацебо, були легкого ступеня тяжкості. Слід зазначити, що в групі плацебо був зареєстрований один випадок ISR болю 2 ступеня в групі плацебо; пацієнт, який був рандомізований для отримання плацебо, але випадково отримав дозу САВ для третьої ін'єкції 09 лютого 2015 року і повідомив про ПР болю в місці ін'єкції 2 ступеня в той же день; цей пацієнт був включений в групу плацебо в групі безпеки.

Реакція у місці введення ін'єкції у вигляді набряку та припухлості

Тільки учасники групи лікування САВ повідомляли про випадки набряків, пов'язані з ISR. П'ятнадцять пацієнтів повідомили про 22 випадки набряку ISR (18 пацієнтів з 1,5-дюймовою голкою і 4 пацієнти з 2,0-дюймовою голкою). П'ятеро з 15 суб'єктів повідомили про більш ніж 1 випадок набряку ISR. Усі випадки набряків, пов'язані з ISR, вважалися медикаментозними, вирішувалися, і прийом досліджуваних препаратів продовжувався. Більшість подій, що відбувалися у досліджуваних, вважалися легкими (ступінь 1) (8 досліджуваних з голкою 1,5 дюйма і 3 досліджуваних з голкою 2,0 дюйма), лише 4 досліджуваних повідомили про набряк 2 ступеня ISR (всі з голкою 1,5 дюйма).

Тільки в групі лікування САВ спостерігалися випадки ISR, пов'язані з ударами. Дванадцять суб'єктів повідомили про 21 випадок поштовхів ISR (13 суб'єктів з 1,5-дюймовою голкою та 8 суб'єктів з 2,0-дюймовою голкою). Вісім з 12 суб'єктів повідомили про більш ніж 1 випадок ISR, пов'язаний з ударами. Всі вони були визнані пов'язаними з наркотиками, одужали і продовжили прийом досліджуваних препаратів. Більшість подій були визнані легкими (Ступінь 1) (4 пацієнти з 1,5-дюймовою голкою та 5 пацієнтів з 2-дюймовою голкою), а 3 пацієнти повідомили про поштовхи Ступінь 2 ISR (всі з 1,5-дюймовою голкою).

Побічні явища, що призводять до виходу з дослідження

Загалом, у 7 осіб у групі лікування САВ та в 1 особи в групі плацебо сталася подія, яка призвела до відміни або остаточного припинення прийому досліджуваного препарату. Усі події, що призвели до синдрому відміни в групі лікування САВ, сталися під час пероральної фази; подія, що призвела до синдрому відміни в групі лікування плацебо, сталася під час ін'єкційної фази.

Результати клінічних лабораторних досліджень

Середні зміни порівняно з вихідним рівнем лабораторних показників хімії, гематології та сечовипускання були подібними протягом дослідження в групах плацебо та лікування САВ. Підвищення концентрації ліпідів не було значним.

Під час лікування загальна частота відхилень у клініко-хімічних лабораторних показниках була подібною між групами, які отримували САВ та плацебо, і більшість відхилень від норми були відхиленнями 1-го ступеня. Ці результати були репрезентативними для результатів, отриманих під час ін'єкційної фази.

Під час пероральної фази про відхилення клініко-хімічних лабораторних показників повідомляла більша частка пацієнтів у групі прийому САВ порівняно з групою прийому плацебо, причому більшість відхилень від норми були відхиленнями 1-го ступеня.

Клінічні лабораторні показники, що становлять особливий інтерес, включали аланінамінотрансферазу (ALT), лужну фосфатазу, аспаратамінотрансферазу (AST), білірубін, лейкоцити, нейтрофіли, креатинкіназу, креатинін, гемоглобін і тромбоцити. У більшості пацієнтів базові лабораторні показники, що становлять особливий інтерес, були нижче 1-го класу і не переходили до вищого класу в жодному з етапів лікування. Зрушення від <1 ступеня на вихідному рівні до максимальної токсичності ≥ 1 ступеня після вихідного рівня були рідкісними у групі плацебо. Постбазові зрушення до 1-го ступеня спостерігалися з AST, лейкоцитами та нейтрофілами у 5-10% осіб, які отримували плацебо. У жодного з суб'єктів, які отримували плацебо, не було постбазового зсуву до токсичності 2, 3 або 4 ступеня. Найпоширенішим зрушенням у групі САВ був перехід від <1 ступеня на початковому рівні до 1 ступеня після початкового рівня. Такі зміни на фоні лікування спостерігалися для ALT (9% пацієнтів), AST (9% пацієнтів), білірубіну (5% пацієнтів), лейкоцитів (2% пацієнтів) та нейтрофілів (6% пацієнтів) для всіх показників, що досліджувалися. Зрушення від <1 ступеня до більш високих ступенів токсичності були рідкісними, але відбувалися для ALT (зрушення до 2 ступеня у 2% суб'єктів), AST (зрушення до 2 ступеня у 3% суб'єктів і зрушення до 4 ступеня у 1% суб'єктів) і білірубіну (зрушення до 2 ступеня у 3% суб'єктів).

Результати електрокардіограми

Більшість суб'єктів мали нормальні показники ЕКГ протягом дослідження. Усі зареєстровані аномалії ЕКГ не мали клінічного значення, зустрічалися з однаковою частотою в групах лікування і не збільшувалися після початкового рівня. Під час дослідження не було виявлено клінічно значущих аномальних ЕКГ-показників та ЕКГ-асоційованих ПР. Жоден з суб'єктів не досягнув визначеного протоколом критерію відміни QTc за формулою Базета (QTcB) >500 мсек.

Більшість пацієнтів в обох групах лікування мали максимальну зміну QTcB від вихідного рівня <30 мсек, а більшість пацієнтів в обох групах лікування мали зміну QTc від вихідного рівня за формулою Фрідерічіа (QTcF) <30 мсек. У групі лікування САВ 2 пацієнти (2%) мали максимальну зміну QTcB від вихідного рівня ≥ 60 мсек; 1 з цих 2 пацієнтів мав одночасну максимальну зміну QTcF від вихідного рівня ≥ 60 мсек. Для обох обстежуваних значення QTc зменшилися під час наступних візитів.

Результати вимірювання показників життєдіяльності

Показники систолічного та діастолічного артеріального тиску оцінювалися за шкалою токсичності Відділу синдрому набутого імунodefіциту (СНІД). Середні показники життєдіяльності були в межах норми протягом усього дослідження і були подібними в групах плацебо та САВ.

Під час ін'єкційної фази дослідження у 4 з 105 учасників групи САВ розвинулися ПР 1 ступеня, пов'язані з артеріальним тиском (артеріальна гіпертензія [n=2], підвищення артеріального тиску [n=1] та підвищення діастолічного артеріального тиску [n=1]). Жодна з подій не була визнана дослідником пов'язаною з лікуванням.

Середні зміни життєво важливих показників порівняно з вихідним рівнем у групах лікування не показали клінічно значущих змін. Аналогічні середні зміни спостерігалися між групами плацебо та САВ.

22. Висновок (заключення)

Безпека

- Пероральний САВ 30 мг 1 раз на добу та внутрішньовенний САВ 800 мг Q12 щотижня добре переносилися під час пероральної та ін'єкційної фаз відповідно, з невеликою кількістю ПР, що призводили до синдрому відміни.
- У небагатьох досліджуваних були виявлені лабораторні відхилення 2-го або вищого рівня. Підвищення лабораторних показників, що становлять особливий інтерес, включаючи ALT, AST, білірубін, креатинкіназу, нейтрофіли та ліпазу, були переважно 1-го ступеня, і лише у кількох пацієнтів в обох групах спостерігалось підвищення 3-го або 4-го ступеня.
- Під час ін'єкційної фази ПР від 2 до 4 ступеня частіше виникали в групі лікування САВ порівняно з фізіологічним плацебо, що було зумовлено ISR, включаючи статистично значущу різницю в болю в місці ін'єкції ($p < 0,01$).
- Загалом під час лікування повідомлялося про 2 ПР (апендицит та DVT), одне з яких було пов'язане з прийомом препарату (DVT, у суб'єкта, який приймав плацебо). Обидві події відбулися під час ін'єкційної фази.

Фармакокінетика

- Фармакокінетичні параметри після лікування САВ не відповідали прогнозованим, що зумовлено швидшою швидкістю всмоктування з місця ін'єкції депо.
- Середні концентрації Ст становлять приблизно третину від очікуваних; отже, приблизно у двох третин суб'єктів концентрації на 12-му тижні були нижчими за цільове значення в 4 рази РА-IC90.
- Виходячи з результатів РК, необхідно дослідити альтернативну стратегію дозування 600 мг кожні 8 тижнів у подальших клінічних дослідженнях.

Результати для здоров'я

- Результати SMSQc продемонстрували, що після повторних ін'єкцій на 18-му тижні більшість пацієнтів, які отримували САВ, віддавали

	<p>перевагу ін'єкціям IM CAB порівняно з пероральним прийомом щоденних таблетованих препаратів.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Результати SMSQ показали, що задоволеність ін'єкціями IM CAB була стабільною протягом усієї ін'єкційної фази: більшість респондентів були задоволені та готові продовжувати лікування CAB. • Через тиждень після другої ін'єкції пацієнти були загалом більш задоволені застосуванням IM CAB порівняно з пероральним CAB один раз на день за всіма 11 пунктами, включеними в опитувальник SMSQ.
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 - 27

Study ID-201103

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release 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 IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Investigational Injectable HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV-uninfected Men and Women, Study 201103.
6. Phase of clinical trial	Phase 2a
7. Period of clinical trial	from [09February2015] – [13July2018]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Brazil, sub-Saharan African countries, USA
9. Number of trial subjects	planned: 200 actual: 200
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluate the safety and tolerability of GSK1265744 (cabotegravir, CAB) long-acting injectable, extended release suspension for injection (CAB LA) (800 mg dose administered at 3 time points at

12-week intervals), through Week 41 in HIV uninfected men and women

- Evaluate the safety and tolerability of CAB LA (600 mg dose administered at 2 time points at 4-week intervals, followed by 3 time points at 8 week intervals), through Week 41 in HIV-uninfected men and women

Secondary:

Note: For participants who had completed the study or remained in the study but did not agree to consent to the additional visits described in Letter of Amendment #3 to Version 3.0 of the protocol, the duration of their follow up was 52 weeks after the final injection. For participants who remained in the study and consented to the additional visits described in the Letter of Amendment, the duration of 52 weeks of follow up after the final injection was changed to 76 weeks of follow up after the final injection.

- Evaluate the safety and tolerability of CAB (daily oral and long-acting injectable) for 52 (or 76) weeks of follow up after final injection (each cohort analyzed separately)
- Evaluate the safety and tolerability of oral CAB from Week 0 to Week 5
- Evaluate the pharmacokinetics (PK) of CAB administered at 3 time points as 800 mg intramuscular (IM) every 12 weeks for 52 (or 76) weeks of follow up after final injection
- Evaluate the PK of CAB administered at 5 time points as 600 mg IM at 2 time points every 4 weeks followed by 3 time points every 8 weeks for 52 (or 76) weeks of follow up after final injection
- Evaluate differential PK of CAB in participants by age, sex at birth, race, ethnicity, weight, body mass index (BMI), and smoking status

- Evaluate the acceptability of CAB injections
- Evaluate the effect of CAB on sexual risk behavior by change from Enrollment over time during the study period
- Evaluate HIV incidence and antiretroviral drug resistance in participants who acquired HIV infection during the study
- Evaluate the safety, tolerability, and PK of CAB in the subset of women who used a hormone-based contraceptive

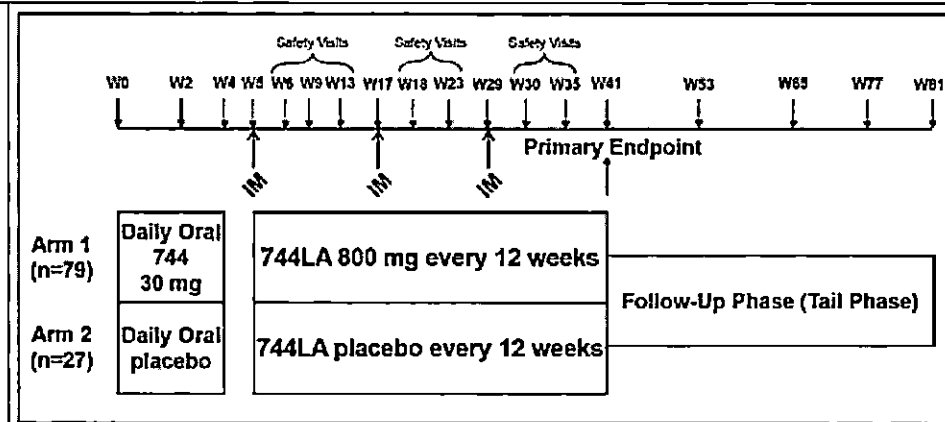
11. Clinical trial design

This was a Phase 2a, randomized, multi-site, 2-arm, double-blind study of the safety, tolerability, PK, and acceptability of CAB. Eligible participants were enrolled into 2 cohorts, and began an Oral Lead-in (OLI) Phase in which they were randomized to receive daily oral CAB (30 mg tablets) or matching placebo for 4 weeks (to assess safety and tolerability prior to receiving CAB LA), followed by a 1-week Washout Period prior to receiving CAB LA. Following final safety laboratory assessments from the OLI Phase, participants entered the Injection Phase and received IM injections of CAB or placebo at 3 time points at 12-week intervals in Cohort 1, and 5 time points at 4- and 8 week intervals in Cohort 2.

All participants received HIV testing with pre- and post-test counseling, in addition to risk reduction counseling and condoms and lubricant.

Participants in the active study drug arm were followed for 52 (or 76) weeks (12 or 18 months) after their last injection. Participants in the placebo arm were followed until 52 (or 76) weeks after their last injection or until the last participant in the active study drug arm of Cohort 2 completed their Week 41 visit, whichever came first.

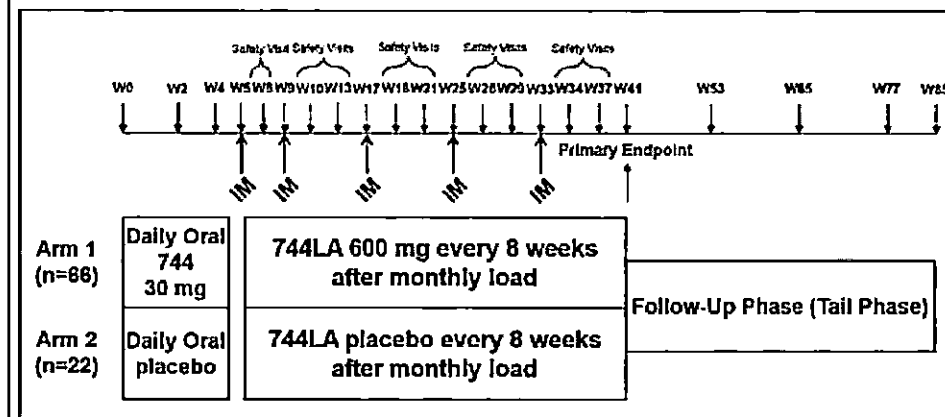
Cohort 1 Study Design and Randomization Scheme



744 = cabotegravir (CAB), W = Week

Note: For participants who remained in the study and consented to the additional visits included in Letter of Amendment #3 to Version 3.0 of the protocol, the following revisions to the overview of the study design and randomization scheme applied: for Cohort 1, starting at Week 65, the updated visit schedule was: Week 65, 77, 89, 101, and 105.

Cohort 2 Study Design and Randomization Scheme



744 = cabotegravir (CAB), W = Week

Note: For participants who remained in the study and consented to the additional visits included in Letter of Amendment #3 to Version 3.0 of the protocol, the following revisions to the overview of the study design and randomization scheme applied: for Cohort 2, starting at Week 65, the updated visit schedule was: Week 65, 77, 89, 101, and 109.

12. Main inclusion criteria

Key inclusion criteria included men and women at low to minimal risk for

	<p>acquiring HIV infection, ages 18 to 65. In the last 12 months (at time of Screening), participants must not have had any self-reported unprotected anal or vaginal intercourse with someone known to be HIV-infected or of unknown HIV infection status; any self-reported stimulant use (cocaine [including crack], methamphetamine, or non-physician prescribed pharmaceutical-grade stimulants) or inhaled nitrate; any self-reported illicit injection drug use of any kind; any self-reported diagnosis of gonorrhea (GC), chlamydia (CT), incident syphilis, bacterial vaginosis, or trichomoniasis; and must not have had ≥ 5 different sexual partners, regardless of use of protection or knowledge of HIV status.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>CAB Oral, 30 mg tablet, Batch numbers:142383137</p> <p>CAB LA, 200 mg/mL injectable suspension, Batch numbers: 142383144, 142384451, 152393977</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Placebo to match oral CAB tablet, Batch numbers: 142383141</p> <p>Placebo CAB injectable suspension, Sterile saline 0.9% Sodium Chloride Injection, USP 0.9% saline, Not applicable</p>
15. Concomitant therapy	<p>Permitted medications: Information regarding prohibited and precautionary concomitant medications was presented in the SSP Manual.</p> <p>All concomitant medications/preparations (prescription and non-prescription) including alternative/complementary medications/preparations (e.g., herbs, vitamins, etc.) taken within 30 days prior to Enrollment and anytime thereafter during study participation were collected in the study participant's chart and on study case report forms (CRFs). Alcohol and recreational or street drug use reported by a participant during the study was recorded in the participant's study chart only (and not captured on the concomitant medication log for inclusion in the study database).</p>

<p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p>	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma drug levels of CAB at designated time points after each injection of CAB LA (by cohort only) • Plasma drug levels of CAB at designated time points after each injection of CAB LA stratified by age, sex at birth, race, ethnicity, weight, BMI, and smoking status
<p>17. Criteria for evaluation safety</p>	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety endpoint: Proportion of participants experiencing any Grade 2 or higher clinical adverse events (AEs) and laboratory abnormalities that occurred from the initial injection to 12 weeks after the last injection among participants who received at least 1 injection (Injection Phase only). • Tolerability endpoint: Proportion of participants who received at least 1 injection and who discontinued receiving injections prior to the full course of 3 injections for Cohort 1 and 5 injections for Cohort 2 due to intolerability of injection (including but not limited to injection site reaction), frequency of injections, burden of study procedures, or any AE. <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of participants who discontinued either oral or injectable study drug for reasons of toxicity, tolerability, or acceptability prior to completion of the full OLI and Injection Phases • Proportion of participants who experienced Grade 2 or higher clinical AEs and laboratory abnormalities during the 52 (or 76) weeks following final injection (safety) and any AE that led to discontinuation (tolerability) during the aggregate OLI and Injection Phases

	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of participants who experienced Grade 2 or higher clinical AEs and laboratory abnormalities (safety) and any AE that led to discontinuation (tolerability) in the OLI Phase and Washout Period • Proportion of participants willing to use an injectable agent such as the study drug for HIV prevention in the future • Change from enrollment of self-reported sexual behavior (number of sexual partners, episodes of unprotected anal and/or vaginal intercourse) during the study period using a standardized assessment tool (in aggregate only) • Number of incident HIV infections through the study period, including number with treatment emergent resistance • Proportion of injectable hormonal-contraception-using female participants who reached a safety or tolerability endpoint as defined above
18. Statistical methods	<p>All participants who received at least 1 injection contributed to the primary analyses. The safety and tolerability were analyzed by cohort and in aggregate.</p> <p>When the use of descriptive statistics to assess group characteristics or differences was required, the following methods were used: for categorical variables, the number and percent in each category; for continuous variables, the mean, median, standard deviation (SD), quartiles and range (minimum, maximum). Within-treatment group assessment of the change from the Baseline measurement to a follow-up measurement was analyzed using McNemar test (for categorical response variables) or the paired t-test or Wilcoxon signed-ranks test (for continuous variables). When use of formal testing to assess differences between participants in the placebo arm and participants in the CAB arm was required, the following methods were used: for binomial response variables, chi-square tests and logistic regression (or exact testing methods); for continuous variables, t-tests and</p>

linear regression or nonparametric methods if data were non-normal.

The primary safety analysis included Grade 2 or higher clinical and laboratory events that occurred from the initial injection to 12 weeks (Cohort 1) or 8 weeks (Cohort 2) after the last injection among participants who received at least 1 injection. Secondary safety analyses included the same definition applied over the OLI Phase only (Week 0 to Week 5) and the aggregate OLI+Injectable+Follow-up Period among participants who received at least 1 dose of IP.

To assess the tolerability of CAB, the proportion (with 95% confidence intervals [CIs]) of participants who terminated from receiving injections, prior to the full course, due to AEs, intolerability of injection, frequency of injections, or burden of procedures related to injections, out of those participants who received at least 1 injection by cohort and treatment arm were provided.

Plasma CAB concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. Individual plasma PK parameters for each injection interval were determined, including the area under the plasma concentration time curve over the dosing interval ($AUC_{0-\tau}$), C_{max} , time to C_{max} (t_{max}), concentration at the end of the dosing interval (C_{τ}), apparent terminal phase half-life ($t_{1/2}$) for CAB administration, and a measure of absorption rate constant (λ_z) if data allowed among the participants in the CAB arm.

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

Summary demographic characteristics for the Safety Population are provided below.

Table: Summary of Demographic Characteristics (Safety Population)

Demographic Characteristics	Overall	
	CAB (N=151)	Placebo (N=48)
Age (years)		
Mean (SD)	32.8 (11.38)	35.4 (10.96)
Median	30.0	34.0
Minimum, maximum	18, 62	20, 61
Sex, n (%)		
Male	51 (33.8)	16 (33.3)
Female	100 (66.2)	32 (66.7)
Race, n (%)		
Latino	36 (23.8)	11 (22.9)
Non-Hispanic Asian	3 (2.0)	2 (4.2)
Non-Hispanic Black	64 (42.4)	18 (37.5)
Non-Hispanic White	42 (27.8)	12 (25.0)
Non-Hispanic Mixed/Other	6 (4.0)	5 (10.4)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic	36 (23.8)	11 (22.9)
Non-Hispanic	115 (76.2)	37 (77.1)
Height (cm)		
Mean (SD)	166.2 (10.80)	165.7 (10.53)
Median	165.0	165.0
Minimum, maximum	144, 188	145, 198
Weight (kg)		
Mean (SD)	77.85 (19.936)	78.68 (17.204)
Median	74.75	74.30
Minimum, maximum	41.4, 147.3	49.8, 122.3
Body mass index (kg/m ²)		
Mean (SD)	28.168 (6.7744)	28.739 (6.3005)
Median	26.870	26.461
Minimum, maximum	16.47, 50.37	20.46, 46.03

20. Efficacy/PK results

CAB LA 800 mg Q12W (Cohort 1) did not consistently achieve target trough concentrations in male participants, exceeding 4x PA-IC90 in 28%, 65%, and 68% following Injections 1, 2 and 3, respectively. CAB trough concentrations exceeded 4x PA-IC90 in 31%, 37%, and 30% of male participants following Injections 1, 2 and 3, respectively, of CAB LA 800 mg Q12W in Study 201120 (ÉCLAIR). Accumulation was observed in Cohort 1 males in this study whereas minimal accumulation upon

repeat administration of CAB LA Q12W was observed in ECLAIR. This observed difference is consistent with slower absorption in Cohort 1 of this study as evidenced by lower C_{max} and longer t_{1/2} estimate as compared to ECLAIR (47.5 days versus 40 days).

CAB LA 800 mg Q12W generally achieved target trough concentrations in Cohort 1 female participants, exceeding 4x PA-IC₉₀ in 76%, 95%, and 100%. C_{max} was lower and t_{1/2} longer in females (61.5 days) as compared to males, consistent with slower absorption. However, given observed data in males, the Q12W regimen was not considered sufficient for prevention and was not recommended for Phase 3 PrEP studies.

CAB LA 600 mg Q8W achieved target trough concentrations in both male and female participants in Cohort 2. Specifically, CAB predose trough concentrations exceeded 4x PA-IC₉₀ in 80% to 95% of males and 79 to 100% of female across 5 injections. Four-weeks following the initiation injection at Week 5, geometric mean [95% CI] CAB predose concentrations at Week 9 were higher in males compared to females. Although predose concentrations in males decreased following Injections 2 and 3 relative to Injection 1, geometric mean CAB predose concentration following Injection 5 (Week 41) was similar to that following Injection 1, consistent with achievement of steady state. Geometric mean CAB predose concentration increased from Injection 1 to Injection 5 upon repeat administration of CAB LA Q8W in females. Apparent terminal phase t_{1/2} was 45.5 days and 56.9 days in male and female participants in Cohort 2, respectively, consistent with observed t_{1/2} estimates in Cohort 1.

Seven participants (2 from Cohort 1, 5 from Cohort 2) weighing <50 kg at baseline achieved target concentrations. Although lower weight individuals typically exhibit higher concentrations, BMI was also lower in this group ranging from 16.5 to 20.3 kg/m², which is associated with faster absorption. Individual t_{1/2} ranged from 13.6 days to 90.4 days in participants <50 kg, toward the lower end of ranges of 17.5 to 193 days in

Cohort 1 overall and 13.6 to 241 days in Cohort 2 overall.

For Cohort 1, CAB concentrations were non-quantifiable in a majority of male participants at Week 77 (63%), approximately 1 year following Injection 3 (Week 29) and at Week 105 (83%), approximately 1.5 years following Injection 3. In comparison, CAB concentrations were non-quantifiable in 69/83 (83%) at Week 81, 52-weeks following Injection 3 (Week 29) of CAB LA 800 mg Q12W in male participants of the ÉCLAIR study, consistent with faster absorption in that study. CAB concentrations were equally distributed between the ranges of LLOQ to <PA-IC90 (41%) and ≥PA-IC90 (41%) and were non-quantifiable in the minority (18%) of female participants at Week 77; by Week 105, CAB was non-quantifiable in 63% of female Cohort 1 participants.

For Cohort 2, there was an approximately even split between participants with quantifiable (47%: 29% LLOQ to <PA-IC90, 18% ≥PA-IC90) and non-quantifiable (53%) CAB concentrations in male participants at Week 77, approximately 1 year following injection 5 at Week 33. CAB concentrations were non-quantifiable in the majority (89%) of males at Week 109, approximately 1.5 years after Injection 5. CAB concentrations were quantifiable in a majority (74%: 34% between LLOQ to <PA-IC90, 40% ≥PA-IC90) and non-quantifiable (26%) of female participants at Week 77. CAB concentrations were non-quantifiable in the majority (58%) of females at Week 109.

21. Safety results

Safety

Primary Analysis:

- 1) Safety: The primary safety endpoint analyses included Grade 2 or higher clinical AEs (clinical and laboratory abnormalities) since the initial injection to Week 41 among the participants who completed at least 1 injection during the Injection Phase.

Table: Primary Analysis of Grade 2 or Higher Adverse Events (Clinical and Laboratory Abnormalities) that Occurred in at Least 5% Participants in Either Treatment Group During the Injection Phase (Primary/Injectable Safety Population)

Preferred Term	Overall			Cohort 1			Cohort 2		
	CAB (N=134) n (%) [95% CI]	Placebo (N=43) n (%) [95% CI]	p-value	CAB (N=74) n (%) [95% CI]	Placebo (N=25) n (%) [95% CI]	p-value	CAB (N=60) n (%) [95% CI]	Placebo (N=18) n (%) [95% CI]	p-value
Any Grade 2 or Higher AE	121 (90.3) [84.1, 94.2]	38 (88.4) [75.5, 94.9]	0.7729	64 (86.5) [79.6, 92.5]	23 (92.0) [75.0, 97.8]	0.7250	57 (95.0) [86.3, 98.3]	15 (83.3) [60.8, 94.2]	0.1319
Creatinine renal clearance decreased	64 (47.8) [39.5, 56.2]	21 (48.8) [34.6, 63.2]	>0.9999	29 (39.2) [28.9, 50.6]	14 (56.0) [37.1, 73.3]	0.1662	35 (58.3) [45.7, 69.9]	7 (38.9) [20.3, 61.4]	0.1825
Injection site reaction	51 (38.1) [30.3, 46.5]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	<0.0001	25 (33.8) [24.0, 45.1]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	0.0031	25 (43.3) [31.5, 55.9]	0 [0, 17.6]	0.0003
Musculoskeletal discomfort	35 (26.1) [19.4, 34.1]	8 (14.0) [6.6, 27.3]	0.1447	14 (18.9) [11.6, 29.3]	4 (16.0) [6.4, 34.7]	>0.9999	21 (35.0) [24.2, 47.6]	2 (11.1) [3.1, 32.8]	0.0760
Upper respiratory infection	28 (20.9) [14.9, 28.5]	9 (20.9) [11.4, 35.2]	>0.9999	11 (14.9) [8.5, 24.7]	3 (12.0) [4.2, 30.0]	>0.9999	17 (28.3) [18.5, 40.8]	6 (33.3) [16.3, 56.3]	0.7703
Headache	20 (14.9) [9.9, 21.9]	4 (9.3) [3.7, 21.6]	0.4480	9 (12.2) [6.5, 21.5]	3 (12.0) [4.2, 30.0]	>0.9999	11 (18.3) [10.5, 29.9]	1 (5.6) [1.0, 25.6]	0.2764
Hypoglycemia	15 (11.2) [6.9, 17.6]	3 (7.0) [2.4, 18.6]	0.5679	9 (12.2) [6.5, 21.5]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	0.7250	6 (10.0) [4.7, 20.1]	1 (5.6) [1.0, 25.6]	>0.9999
Nasopharyngitis	15 (11.2) [6.9, 17.6]	3 (7.0) [2.4, 18.6]	0.5679	4 (5.4) [2.1, 13.1]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	>0.9999	11 (18.3) [10.5, 29.9]	2 (11.1) [3.1, 32.8]	0.7210
Blood creatinine increased	13 (9.7) [5.8, 15.9]	3 (7.0) [2.4, 18.6]	0.7643	7 (9.5) [4.7, 18.3]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	>0.9999	6 (10.0) [4.7, 20.1]	1 (5.6) [1.0, 25.6]	>0.9999
Influenza	14 (10.4) [6.3, 16.8]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.3836	4 (5.4) [2.1, 13.1]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	0.6406	10 (16.7) [9.3, 28.0]	0 [0, 17.6]	0.1052
Lipase increased	10 (7.5) [4.1, 13.2]	4 (9.3) [3.7, 21.6]	0.7469	4 (5.4) [2.1, 13.1]	3 (12.0) [4.2, 30.0]	0.3643	6 (10.0) [4.7, 20.1]	1 (5.6) [1.0, 25.6]	>0.9999
Gastroenteritis	10 (7.5) [4.1, 13.2]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.7330	5 (6.8) [2.9, 14.9]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	>0.9999	5 (8.3) [3.6, 18.1]	0 [0, 17.6]	0.5842
Conjunctivitis	10 (7.5) [4.1, 13.2]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2997	5 (6.8) [2.9, 14.9]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	>0.9999	5 (8.3) [3.6, 18.1]	0 [0, 17.6]	0.5842

Preferred Term	Overall			Cohort 1			Cohort 2		
	CAB (N=134) n (%) [95% CI]	Placebo (N=13) n (%) [95% CI]	p-value	CAB (N=74) n (%) [95% CI]	Placebo (N=25) n (%) [95% CI]	p-value	CAB (N=60) n (%) [95% CI]	Placebo (N=18) n (%) [95% CI]	p-value
UTI	10 (7.5) [4.1, 13.2]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2997	5 (6.8) [2.9, 14.9]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	>0.9999	5 (8.3) [3.6, 18.1]	0 [0, 17.6]	0.5842
Blood creatine phosphokinase increased	5 (3.7) [1.6, 8.4]	5 (11.6) [5.1, 24.5]	0.0644	3 (4.1) [1.4, 11.3]	3 (12.0) [4.2, 30.0]	0.1672	2 (3.3) [0.9, 11.4]	2 (11.1) [3.1, 32.8]	0.2263
Dermatitis	8 (6.0) [3.1, 11.3]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	>0.9999	5 (6.8) [2.9, 14.9]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	>0.9999	3 (5.0) [1.7, 13.7]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Rash	9 (6.7) [3.6, 12.3]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4546	5 (6.8) [2.9, 14.9]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	>0.9999	4 (6.7) [2.6, 15.9]	0 [0, 17.6]	0.5682
Genital candidiasis	7 (5.2) [2.6, 10.4]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.6815	6 (8.1) [3.8, 16.6]	0 [0, 13.3]	0.3325	1 (1.7) [0.3, 8.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.4106
Hyperglycemia	6 (4.5) [2.1, 9.4]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	>0.9999	3 (4.1) [1.4, 11.3]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	>0.9999	3 (5.0) [1.7, 13.7]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	>0.9999
Sinusitis	7 (5.2) [2.6, 10.4]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.6815	4 (5.4) [2.1, 13.1]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	>0.9999	3 (5.0) [1.7, 13.7]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Weight decreased	5 (3.7) [1.6, 8.4]	3 (7.0) [2.4, 18.6]	0.4042	5 (6.8) [2.9, 14.9]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Diarrhea	5 (3.7) [1.6, 8.4]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.6777	1 (1.4) [0.2, 7.3]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	0.4432	4 (6.7) [2.6, 15.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	>0.9999
Abdominal pain	6 (4.5) [2.1, 9.4]	0 [0, 8.2]	0.3380	3 (4.1) [1.4, 11.3]	0 [0, 13.3]	0.5695	3 (5.0) [1.7, 13.7]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Bilirubin conjugated increased	6 (4.5) [2.1, 9.4]	0 [0, 8.2]	0.3380	5 (6.8) [2.9, 14.9]	0 [0, 13.3]	0.3259	1 (1.7) [0.3, 8.9]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Insomnia	3 (2.2) [0.8, 6.4]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.5962	1 (1.4) [0.2, 7.3]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	0.4432	2 (3.3) [0.9, 11.4]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.5502
Depression	1 (0.7) [0.1, 4.1]	3 (7.0) [2.4, 18.6]	0.0450	1 (1.4) [0.2, 7.3]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	0.4432	0 [0, 6.0]	2 (11.1) [3.1, 32.8]	0.0509

Preferred Term	Overall			Cohort 1			Cohort 2		
	CAB (N=134) n (%) [95% CI]	Placebo (N=13) n (%) [95% CI]	p-value	CAB (N=74) n (%) [95% CI]	Placebo (N=25) n (%) [95% CI]	p-value	CAB (N=60) n (%) [95% CI]	Placebo (N=18) n (%) [95% CI]	p-value
Reflux	2 (1.5) [0.4, 5.3]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.2486	2 (2.7) [0.7, 9.3]	1 (4.0) [0.7, 19.5]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Bacterial Vaginosis	1 (0.7) [0.1, 4.1]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4279	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	-	1 (1.7) [0.3, 8.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.4106
Elevated blood pressure	2 (1.5) [0.4, 5.3]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.5685	1 (1.4) [0.2, 7.3]	0 [0, 13.3]	>0.9999	1 (1.7) [0.3, 8.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.4106
Cervical dysplasia	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	-	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Cervicitis	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	-	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
External ear inflammation	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	-	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Hemoglobin decreased	1 (0.7) [0.1, 4.1]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4279	1 (1.4) [0.2, 7.3]	0 [0, 13.3]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Malaria	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	-	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Otitis media bacterial	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	-	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Pneumonia bacterial	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	-	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Skin abscess	1 (0.7) [0.1, 4.1]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4279	1 (1.4) [0.2, 7.3]	0 [0, 13.3]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308

Note: The denominator was the number of participants enrolled in each treatment arm. The 95% CI was calculated for both arms for any AE and AE by each system organ class and ISR using the Wilson score method. P-values to test the difference between the 2 treatment groups for each AE or ISR were calculated using the Fisher exact test. No formal multiple comparison adjustments were employed.

2) Tolerability: To assess tolerability of CAB during the Injection

Phase, the proportion (with 95% CI) of participants who discontinued receiving injections prior to the full course for reasons of toxicity, tolerability, or acceptability were assessed based on the primary reason the participant discontinued study drug. Prior to completion of the full Injection Phase, 11/134 (8.2%) participants in the CAB treatment group discontinued the study drug for reasons of toxicity, tolerability, or acceptability compared with 2/43 (4.7%) participants in the placebo group; this difference was not statistically significant ($p=0.737$)

Adverse Events:

The majority of participants in either treatment group experienced at least 1 on-treatment AE (147/150 [97%] CAB group; 48/48 [100%] placebo group). Overall, the most commonly reported on-treatment AEs for both groups included creatinine renal clearance decreased (49% CAB group; 46% placebo group), blood glucose increased (38% CAB group; 48% placebo group), and headache (38% CAB group; 29% placebo group). A larger proportion of participants in the CAB treatment group experienced injection site-related events, including injection site pain (80% CAB group; 25% placebo group), induration (16% CAB group; 2% placebo group), bruising (13% CAB group; 4% placebo group), swelling (7% CAB group; 0 placebo group), erythema (7% CAB group; 0 placebo group), and pyrexia (6% CAB group; 0 placebo group).

On-Treatment non-ISR drug-related AEs occurred in 118/151 (78%) participants in the CAB treatment group compared with 38/48 (79%) participants in the placebo group. The most frequently reported non-ISR drug-related AEs were headache (34/151 [23%] participants) and creatinine renal clearance decreased (33/151 [22%] participants) in the CAB treatment group and creatinine renal clearance decreased (12/48 [25%] participants) and blood bicarbonate decreased (9/48 [19%] participants) in the placebo group.

Overall, 18 participants in the CAB treatment group and 2 participants in

the placebo group experienced 1 or more AE(s) that led to withdrawal or permanent discontinuation of study drug. In the CAB treatment group, 6 withdrew due to an AE during the OLI Phase, 11 withdrew during the Injection Phase, and 1 withdrew during the Tail Phase. In the placebo group, 2 withdrew due to an AE during the Injection Phase.

During the On-Treatment period, 13 participants experienced 14 expedited adverse events (all were SAEs) that were reported to the DAIDS RSC Safety Office (11 participants in the CAB treatment group; 2 in the placebo group). Two SAEs (vertigo and sensory loss in upper limb) were considered by the investigator to be related to study drug.

Grade 2 or higher ISRs were more common in the CAB treatment group (38% compared with 2% participants in the placebo group) during the Injection Phase and were the only statistically significantly more common AE compared with the placebo group ($p < 0.0001$). Most ISRs were Grade 1 or Grade 2; 2 participants experienced Grade 3 ISR pain. There were no Grade 4 ISRs. Injections seldom led to withdrawal (1 participant in Cohort 1 withdrew citing injection site pain). ISR events appeared to decrease over time.

Clinical Laboratory Evaluations:

Overall, the majority of abnormal clinical laboratory findings in the CAB treatment group were Grade 1 or Grade 2 and the incidence of Grade 3 or 4 laboratory findings was low. All liver chemistry abnormalities were Grades 1 or 2, except for 2 Grade 3 ALT elevations (1 participant in the CAB group and 1 participant in the placebo group) and 1 Grade 3 AST elevation in the placebo group. No clinically significant concomitant ALT and bilirubin elevations (cases meeting Hy's Law) were noted during the study period.

Health Outcome

A majority of participants in the CAB and placebo groups rated overall

acceptability of injections using the Follow-Up Acceptability Item with a score of 5 or 6 (5=somewhat agree, 6=agree a lot) across both cohorts in the present study.

Satisfaction was self-assessed with the study medication satisfaction questionnaire (SMSQ). In the CAB treatment group, satisfaction with study medication was consistent for the duration of the Injection Phase with similar overall scores. At all assessment time points, a majority of participants were satisfied with aspects of both placebo and CAB medication and administration.

22. Conclusion (summary)

Safety:

- During the Injection Phase, Grade 2 through Grade 4 AEs occurred at a similar rate between the CAB and placebo treatment groups; injection site reactions were the only AEs that occurred more frequently in the CAB treatment group ($p < 0.0001$).
- Injections with CAB were well tolerated with ISRs being generally mild. Injection site pain was the most frequently reported ISR (90% participants in the CAB treatment group); however, ISRs resulted in few withdrawals (<1%).
- Overall, CAB LA was well tolerated over the On-Treatment period with few participant withdrawals. Non-ISR drug-related events occurred with similar frequency in both treatment groups (CAB treatment group 78%; placebo group 79%).
- Few participants in the CAB treatment group developed Grade 2 or higher laboratory abnormalities. Elevations in laboratory parameters ALT, AST, bilirubin, creatine kinase, lipase, and neutrophils were primarily Grade 1 or 2, with few participants in either group having Grade 3 or Grade 4 elevations. There were no Grade 4 liver laboratory abnormalities and no cases meeting Hy's law criteria.
- Change in weight over 41 weeks was similar between the CAB and

placebo groups.

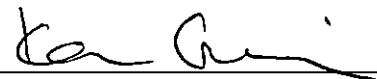
Health Outcomes:

- A majority of participants receiving CAB rated overall acceptability of injection as high.
- SMSQs results indicated that satisfaction with IM CAB injections was consistent for the duration of the Injection Phase with a majority of participants satisfied with CAB treatment.

Pharmacokinetics:

- CAB 800 mg Q12W did not achieve target trough concentrations in male participants.
- CAB LA 600 mg Q8W achieved target trough concentrations in both male and female participants.
- Apparent half-life was approximately 6.5 to 7 weeks in males and 8 to 9 weeks in females.
- CAB was quantifiable in 11 to 17% of male participants and 37 to 42% of female participants 1.5 years following final injections

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 - 27
Випробування ID-201103

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	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту 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 / Priority Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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 ІІа з оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики досліджуваного ін'єкційного інгібітору ВІЛ-інтегрази GSK1265744 у неінфікованих ВІЛ чоловіків та жінок, дослідження 201103.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період клінічного випробування	з [09 лютого 2015] – [13 липня 2018]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Бразилія, країни Африки на південь від Сахари, США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 200 фактична кількість суб'єктів дослідження: 200
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744 (каботегравір, САВ) пролонгованої ін'єкційної суспензії для ін'єкцій пролонгованої дії (САВ LA) (доза 800 мг, що вводиться в 3 точки з

інтервалом у 12 тижнів) до 41-го тижня у неінфікованих ВІЛ чоловіків та жінок

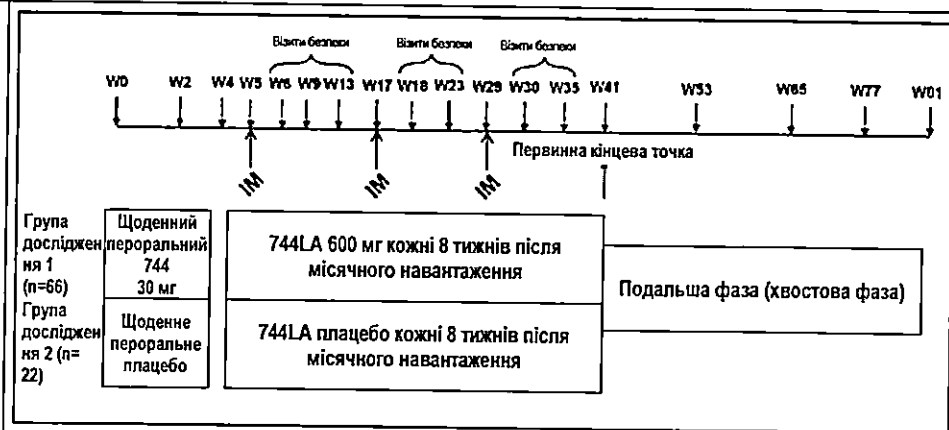
- Оцінити безпеку та переносимість препарату CAB LA (доза 600 мг, що вводиться у 2 точках з інтервалом 4 тижні, а потім у 3 точках з інтервалом 8 тижнів) до 41-го тижня у неінфікованих ВІЛ чоловіків та жінок

Вторинні:

Примітка: Для учасників, які завершили дослідження або залишилися в дослідженні, але не погодилися на додаткові візити, описані в Листі про внесення змін № 3 до версії 3.0 протоколу, тривалість спостереження становила 52 тижні після останньої ін'єкції. Для учасників, які залишилися в дослідженні та погодилися на додаткові візити, описані в Листі про внесення змін, тривалість 52 тижнів спостереження після останньої ін'єкції була змінена на 76 тижнів спостереження після останньої ін'єкції.

- Оцінити безпеку та переносимість САВ (щоденні пероральні та ін'єкційні препарати тривалої дії) протягом 52 (або 76) тижнів спостереження після останньої ін'єкції (кожна когорта аналізується окремо)
- Оцінити безпеку та переносимість пероральних САВ з 0-го по 5-й тиждень
- Оцінити фармакокінетику (РК) САВ, що вводився в 3 часових точках у вигляді 800 мг внутрішньом'язово кожні 12 тижнів протягом 52 (або 76) тижнів спостереження після останньої ін'єкції
- Оцінити РК САВ, що вводиться у 5 часових точках у вигляді 600 мг внутрішньовенно у 2 часових точках кожні 4 тижні, а потім у 3 часових точках кожні 8 тижнів протягом 52 (або 76) тижнів спостереження після останньої ін'єкції
- Оцінити диференційований РК САВ в учасників за віком, статтю при народженні, расою, етнічною приналежністю, вагою, індексом маси тіла (ВМІ) та статусом куріння
- Оцініть прийнятність ін'єкцій САВ

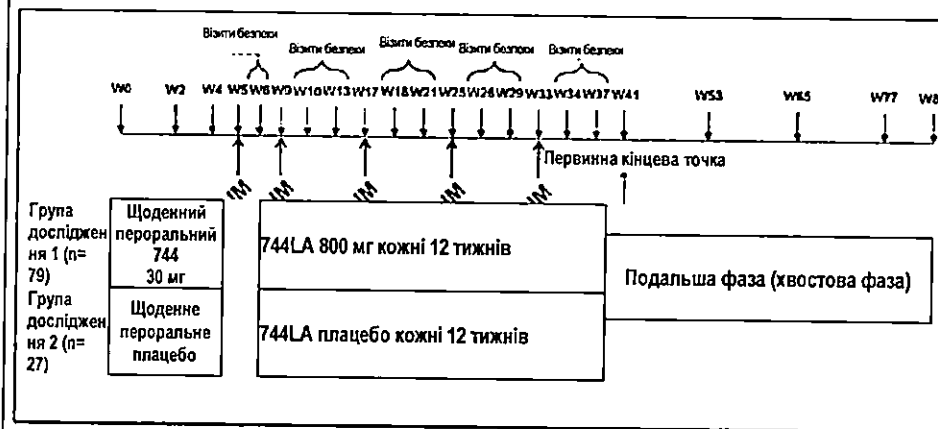
	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив САВ на ризиковану сексуальну поведінку за змінами, що відбулися з моменту зарахування до програми протягом періоду дослідження • Оцінити рівень захворюваності на ВІЛ та резистентність до антиретровірусних препаратів в учасників, які інфікувалися ВІЛ під час дослідження • Оцінити безпеку, переносимість та РК САВ у підгрупі жінок, які застосовували гормональні контрацептиви
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, багатоцентрове, 2-рівневе, подвійне сліпе дослідження фази 2а з вивчення безпеки, переносимості, РК та прийнятності САВ. Відповідні учасники були розподілені на 2 когорти та розпочали фазу перорального введення (OLI), в якій вони були рандомізовані для щоденного прийому перорального САВ (30 мг таблеток) або відповідного плацебо протягом 4 тижнів (для оцінки безпеки та переносимості перед прийомом САВ LA), після чого розпочався 1-тижневий період виведення перед прийомом САВ LA. Після остаточних лабораторних оцінок безпеки фази OLI учасники перейшли у фазу ін'єкцій та отримали ін'єкції САВ або плацебо у 3 точках з інтервалом у 12 тижнів у когорті 1 та у 5 точках з інтервалом у 4 та 8 тижнів у когорті 2.</p> <p>Усі учасники пройшли тестування на ВІЛ з до- та післятестовим консультуванням, а також отримали консультації щодо зменшення ризиків та презервативи і лубриканти.</p> <p>За учасниками групи активного препарату спостерігали протягом 52 (або 76) тижнів (12 або 18 місяців) після останньої ін'єкції. За учасниками групи пацієнтів, які отримують плацебо спостерігали до 52 (або 76) тижнів після останньої ін'єкції або до завершення візиту останнього учасника групи активного досліджуваного препарату Когорти 2 на 41-му тижні, залежно від того, що настане раніше.</p> <p>Дизайн дослідження та схема рандомізації когорти 1</p>



744 = каботегравір (CAB), W = тиждень

Примітка: Для учасників, які залишилися в дослідженні і дали згоду на додаткові візити, включені до Листа про внесення змін № 3 до версії 3.0 протоколу, були внесені наступні зміни в огляд дизайну дослідження та схему рандомізації: для когорти 2, починаючи з 65. го тижня, оновлений графік візитів був наступним: Тиждень 65, 77, 83, 101 і 109.

Дизайн дослідження та схема рандомізації когорти 2



744 = каботегравір (CAB), W = тиждень

Примітка: Для учасників, які залишилися в дослідженні і дали згоду на додаткові візити, включені до Листа про внесення змін № 3 до версії 3.0 протоколу, були внесені наступні зміни в огляд дизайну дослідження та схему рандомізації: для когорти 1, починаючи з 65-го тижня, оновлений графік візитів був наступним: Тиждень 65, 77, 89, 101 і 105.

	<p>з низьким або мінімальним ризиком інфікування ВІЛ віком від 18 до 65 років. Протягом останніх 12 місяців (на момент проходження скринінгу) учасники не мали жодного незахищеного анального або вагінального сексуального контакту з ВІЛ-інфікованою особою або особою з невідомим ВІЛ-статусом; жодного вживання стимуляторів (кокаїну [включаючи крэк], метамфетаміну або стимуляторів фармацевтичного класу, призначених не лікарем) або вдихання нітратів; вживання незаконних ін'єкційних наркотиків будь-якого виду; наявність діагнозу гонореї (GC), хламідіозу (CT), перенесеного сифілісу, бактеріального вагінозу або трихомоніазу; не більше 5 різних статевих партнерів, незважаючи на використання засобів захисту або знання ВІЛ-статусу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>СAB Пероральний, таблетки по 30 мг, номери серій: 142383137</p> <p>СAB LA, суспензія для ін'єкцій, 200 мг/мл, номери серій: 142383144, 142384451, 152393977</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо для порівняння з пероральною таблеткою СAB, номери серій: 142383141</p> <p>Плацебо СAB ін'єкційна суспензія, стерильний фізіологічний розчин 0,9% Ін'єкція хлориду натрію, USP 0,9% фізіологічний розчин, не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Дозволені препарати: Інформація про заборонені та застережні супутні препарати була представлена в Посібнику з SSP.</p> <p>Усі супутні ліки/препарати (рецептурні та безрецептурні), включаючи альтернативні/додаткові ліки/препарати (наприклад, трави, вітаміни тощо), які приймалися протягом 30 днів до реєстрації та в будь-який час після цього під час участі в дослідженні, реєструвалися в карті учасника дослідження та у формах звіту про випадок дослідження (CRF). Вживання алкоголю та рекреаційних або вуличних наркотиків, про які повідомляв учасник під час дослідження, фіксувалося лише в його медичній карті (і не вносилося до журналу обліку супутніх медикаментів для включення в базу даних дослідження).</p>

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рівні препарату САВ у плазмі крові у визначені моменти часу після кожної ін'єкції САВ LA (лише за когортою) • Рівні препарату САВ у плазмі крові у визначені моменти часу після кожної ін'єкції САВ LA, стратифіковані за віком, статтю при народженні, расою, етнічною приналежністю, вагою, індексом маси тіла та статусом куріння
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кінцева точка безпеки: Відсоток учасників, у яких виникли будь-які клінічні побічні реакції (ПР) 2-го ступеня або вище та лабораторні відхилення, що мали місце з моменту першої ін'єкції до 12 тижнів після останньої ін'єкції, серед учасників, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію (лише фаза ін'єкцій). • Кінцева точка толерантності: Частка учасників, які отримали принаймні 1 ін'єкцію та припинили отримувати ін'єкції до завершення повного курсу з 3 ін'єкцій для Когорти 1 та 5 ін'єкцій для Когорти 2 через непереносимість ін'єкцій (включаючи, але не обмежуючись, реакцію в місці введення), частоту ін'єкцій, обтяжливість дослідницьких процедур або будь-яку ПР. <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка учасників, які припинили прийом перорального або ін'єкційного досліджуваного препарату з причин токсичності, переносимості або прийнятності до завершення повної OLI та ін'єкційної фаз • Частка учасників, у яких протягом 52 (або 76) тижнів після останньої ін'єкції виникли клінічні побічні реакції 2 ступеня або вище та лабораторні відхилення протягом 52 (або 76) тижнів після останньої ін'єкції (безпека), а також будь-які побічні реакції, що призвели до припинення прийому препарату (переносимість) протягом сумарної тривалості фази OLI та ін'єкційної фази

	<ul style="list-style-type: none"> • Частка учасників, у яких виникли клінічні ПР 2 ступеня або вище та лабораторні відхилення (безпека), а також будь-які ПР, що призвели до припинення прийому препарату (переносимість) у фазі OLI та періоді виведення • Відсоток учасників, які бажають використовувати ін'єкційний засіб, такий як досліджуваний препарат, для профілактики ВІЛ-інфекції в майбутньому • Зміна від початку участі в дослідженні самозвітів про сексуальну поведінку (кількість сексуальних партнерів, епізоди незахищених анальних та/або вагінальних статевих контактів) протягом періоду дослідження за допомогою стандартизованого інструменту оцінки (лише в сукупності) • Кількість випадків інфікування ВІЛ протягом періоду дослідження, в тому числі з виникненням резистентності до лікування • Частка учасниць, які застосовують ін'єкційні гормональні контрацептиви, які досягли кінцевої точки безпеки або переносимості, як визначено вище
18. Статистичні методи	<p>Всі учасники, які отримали принаймні 1 ін'єкцію, взяли участь у первинних аналізах. Безпека та толерантність були проаналізовані для кожної когорти та в сукупності.</p> <p>За необхідності використання описової статистики для оцінки групових характеристик або відмінностей використовувалися такі методи: для категоріальних змінних - кількість і відсоток у кожній категорії; для неперервних змінних - середнє значення, медіана, стандартне відхилення (SD), кватилі та діапазон (мінімальний, максимальний).</p> <p>Внутрішньогрупову оцінку змін від базового вимірювання до наступного вимірювання проводили за допомогою тесту Мак-Немара (для категоріальних змінних відповіді) або парного t-критерію чи критерію знаків Вілкоксона (для безперервних змінних). За необхідності використання формального тестування для оцінки відмінностей між учасниками групи пацієнтів, які отримують плацебо та учасниками групи САВ використовували такі методи: для біноміальних змінних відповіді - критерій хі-квадрат та логістичну регресію (або точні методи тестування); для неперервних змінних - t-тести та лінійну регресію або непараметричні</p>

методи, якщо дані були ненормованими.

Первинний аналіз безпеки включав клінічні та лабораторні події 2-го ступеня або вище, що виникли від першої ін'єкції до 12 тижнів (когорта 1) або 8 тижнів (когорта 2) після останньої ін'єкції серед учасників, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію. Вторинні аналізи безпеки включали те саме визначення, що застосовувалося лише до фази OLI (з 0-го по 5-й тиждень) та сукупного періоду OLI+ін'єкції+спостереження серед учасників, які отримали щонайменше 1 дозу IP.

Для оцінки переносимості САВ була надана частка (з 95% довірчими інтервалами [CI]) учасників, які припинили отримання ін'єкцій до завершення повного курсу через ПР, непереносимість ін'єкцій, частоту ін'єкцій або тягар процедур, пов'язаних з ін'єкціями, серед тих учасників, які отримали щонайменше 1 ін'єкцію, за когортою та групою лікування.

Дані про концентрацію-час САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами. Визначали індивідуальні параметри плазмової концентрації для кожного інтервалу дозування, включаючи площу під кривою залежності концентрації від часу в плазмі від інтервалу дозування ($AUC_{0-\tau}$), C_{max} , час до C_{max} (t_{max}), концентрацію в кінці інтервалу дозування (C_{tr}), уявний період напіввиведення з термінальної фази ($t_{1/2}$) при застосуванні САВ, а також показник константи швидкості всмоктування (λ_z), якщо це дозволяли дані серед учасників групи дослідження САВ.

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

Зведені демографічні характеристики населення безпеки наведені нижче.

Таблиця: Короткі демографічні характеристики (безпечне населення)

Демографічні характеристики	Загалом	
	САВ (n=151)	Плацебо (N=48)
Вік (років)		
Середнє значення (SD)	32,8(11,38)	35,4 (10,96)
Медіана	30,0	34,0
Мінімум, максимум	18,62	20,61
Стать, n (%)		
Чоловіки	51 (33,8)	16(33,3)
Жіноча	100(66,2)	32 (66,7)
Раса, n (%)		
Латиноамериканська	36(23,8)	11 (22,9)
Неіспаномовні Азіати	3(2,0)	2 (4,2)
Неіспаномовні чорношкірі	64(42,4)	18 (37,5)
Неіспаномовні білошкірі	42(27,8)	12 (25,0)
Неіспаномовні змішані/інші	6(4,0)	5 (10,4)
Етнічна приналежність, n (%)		
Іспанці	36(23,8)	11 (22,9)
Неіспаномовні	115(76,2)	37 (77,1)
Зріст (см)		
Середнє значення (SD)	166,2(10,80)	165,7 (10,53)
Медіана	165,0	165,0
Мінімум, максимум	144 188	145 198
Вага (кг)		
Середнє значення (SD)	77,85 (19,936)	78,68(17,204)
Медіана	74,75	74,30
Мінімум, максимум	41,4, 147,3	49,8, 122,3
Індекс маси тіла (кг/м ²)		
Середнє значення (SD)	28,168(6,7744)	28,739 (6,3005)
Медіана	26,870	26,461
Мінімум, максимум	16,47,50,37	20,46,46,03

20. Результати ефективності

САВ LA 800 мг Q12W (когорта 1) не досягав цільових концентрацій у чоловіків-учасників, перевищуючи 4-кратне значення PA-IC90 у 28%, 65% та 68% після ін'єкцій 1, 2 та 3 відповідно. Концентрації САВ у кориті перевищували 4x PA-IC90 у 31%, 37% і 30% учасників чоловічої статі після ін'єкцій 1, 2 і 3 відповідно препарату САВ LA 800 мг Q12W у дослідженні 201120 (ECLAIR). Акумуляція спостерігалася у чоловіків 1-ї когорти в цьому дослідженні, тоді як мінімальна акумуляція при повторному

введенні CAB LA Q12W спостерігалася в ECLAIR. Ця відмінність узгоджується з повільнішим всмоктуванням в когорті 1 цього дослідження, про що свідчить нижча C_{max} і довший t_{1/2} порівняно з дослідженням ECLAIR (47,5 днів проти 40 днів).

CAB LA 800 мг Q12W загалом досягав цільових концентрацій у пацієнток 1-ї когорти, перевищуючи 4-кратне значення PA-IC₉₀ у 76%, 95% та 100%. C_{max} була нижчою, а t_{1/2} довшим у жінок (61,5 дня) порівняно з чоловіками, що узгоджується з повільнішим всмоктуванням. Однак, враховуючи дані спостережень за чоловіками, режим Q12W не був визнаний достатнім для профілактики і не був рекомендований для досліджень 3 фази PrEP.

CAB LA 600 мг Q8W досягав цільових концентрацій у чоловіків та жінок у Когорті 2. Зокрема, концентрації CAB у переддозі перевищували 4x PA-IC₉₀ у 80-95% чоловіків та 79-100% жінок після 5 ін'єкцій. Через чотири тижні після початкової ін'єкції на 5-му тижні середня геометрична [95% ДІ] концентрація предози CAB на 9-му тижні була вищою у чоловіків порівняно з жінками. Хоча концентрації предози у чоловіків після ін'єкцій 2 і 3 знизилися порівняно з ін'єкцією 1, середня геометрична концентрація предози CAB після ін'єкції 5 (41-й тиждень) була подібною до концентрації після ін'єкції 1, що відповідає досягненню стаціонарного стану. Середня геометрична концентрація предози CAB зростала від ін'єкції 1 до ін'єкції 5 при повторному введенні CAB LA Q8W у жінок. Очевидна тривалість термінальної фази t_{1/2} становила 45,5 днів і 56,9 днів у чоловіків і жінок у когорті 2 відповідно, що узгоджується з оцінками t_{1/2}, які спостерігалися в когорті 1.

Сім учасників (2 з Когорти 1, 5 з Когорти 2) з початковою вагою <50 кг досягли цільових концентрацій. Хоча люди з меншою вагою зазвичай демонструють вищі концентрації, BMI в цій групі також був нижчим - від 16,5 до 20,3 кг/м², що пов'язано зі швидшим всмоктуванням. Індивідуальний t_{1/2} становив від 13,6 дня до 90,4 дня в учасників з масою тіла <50 кг, наближаючись до нижньої межі діапазону від 17,5 до 193 днів у Когорті 1 загалом та від 13,6 до 241 дня у Когорті 2 загалом.

У когорті 1 концентрації CAB не піддавалися кількісній оцінці у більшості учасників чоловічої статі на 77-му тижні (63%), приблизно через 1 рік після

	<p>ін'єкції 3 (29-й тиждень), і на 105-му тижні (83%), приблизно через 1,5 року після ін'єкції 3. Для порівняння, концентрації САВ не піддавалися кількісній оцінці у 69/83 (83%) на 81-му тижні, через 52 тижні після ін'єкції 3 (29-й тиждень) препарату САВ LA 800 мг Q12W у чоловіків-учасників дослідження ÉCLAIR, що узгоджується з більш швидким всмоктуванням у цьому дослідженні. Концентрації САВ були однаково розподілені між діапазонами LLOQ до <PA-IC90 (41%) і ≥PA-IC90 (41%) і не піддавалися кількісному визначенню у меншості (18%) учасниць на 77-му тижні; на 105-му тижні САВ не піддавалися кількісному визначенню у 63% учасниць когорти 1.</p> <p>У когорті 2 спостерігався приблизно рівний розподіл між учасниками з кількісними показниками (47%: 29% LLOQ до <PA-IC90, 18% ≥PA-IC90) та не кількісних (53%) концентрацій САВ в учасників чоловічої статі на 77-му тижні, приблизно через 1 рік після ін'єкції 5 на 33-му тижні. Концентрації САВ не піддавалися кількісному визначенню у більшості (89%) чоловіків на 109-му тижні, приблизно через 1,5 року після ін'єкції 5. Концентрації САВ були кількісно визначені у більшості (74%: 34% між LLOQ до <PA-IC90, 40% ≥PA-IC90) та не піддаються кількісній оцінці (26%) учасниць на 77-му тижні. У більшості (58%) жінок на 109-му тижні концентрації САВ не піддавалися кількісному визначенню.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпека</p> <p><u>Первинний аналіз:</u></p> <p>1) Безпека: Аналіз первинних кінцевих точок безпеки включав клінічні ПР 2-го ступеня або вище (клінічні та лабораторні відхилення) з моменту першої ін'єкції до 41-го тижня серед учасників, які виконали принаймні 1 ін'єкцію під час ін'єкційної фази.</p>

Таблиця: Первинний аналіз небажаних явищ 2-го ступеня або вище (клінічні та лабораторні відхилення), що виникли щонайменше у 5% учасників у кожній з груп лікування під час фази ін'єкцій (первинна популяція/популяція безпеки ін'єкцій)

	Загалом			Когорта 1			Когорта 2		
	СAB (n=134) n (%)	Плацебо (N=43) n (%)	p-значення	СAB (N=74) n (%)	Плацебо (N=25) n (%)	p-значення	СAB (N=60) n (%)	Плацебо (N=18) n (%)	p-значення
Бажаний термін	[95% CI]	[95% CI]		[95% CI]	[95% CI]		[95% CI]	[95% CI]	
Будь-яка ПР 2 класу або вище	121(90,3) [84,1, 94,2]	38(88,4) [75,5, 94,9]	0,7729	64 (86,5) [79,6, 92,5]	23(92,0) [75,0, 97,8]	0,7250	57(95,0) [88,3, 98,3]	15(83,3) [60,8, 94,2]	0,1319
Нирковий кліренс креатиніну знижений	64 (47,8) [39,5, 56,2]	21(48,8) [34,6, 63,2]	>0,9999	29 (39,2) [28,9, 50,6]	14(56,0) [37,1, 73,3]	0,1662	35(58,3) [45,7, 69,9]	7(38,9) [20,3, 61,4]	0,1825
Реакція у місці введення	51(38,1) [30,3, 46,5]	1 (2,3) [0,4, 12,1]	<0,0001	25 (33,8) [24,0, 45,1]	1(4,0) [0,7, 19,5]	0,0031	26 (43,3) [31,6, 55,9]	0 [0,17,6]	0,0003
Дискомфорт в опорно-руховому апараті	35(26,1) [19,4, 34,1]	6(14,0) [6,6, 27,3]	0,1447	14 (18,9) [11,6, 29,3]	4(16,0) [6,4, 34,7]	>0,9999	21 (35,0) [24,2, 47,6]	2(11,1) [3,1, 32,8]	0,0760
Інфекція верхніх дихальних шляхів	28(20,9) [14,9, 28,5]	9(20,9) [11,4, 35,2]	>0,9999	11(14,9) [8,5, 24,7]	3(12,0) [4,2, 30,0]	>0,9999	17(28,3) [18,5, 40,8]	6(33,3) [16,3, 56,3]	0,7703
Головний біль	20 (14,9) [9,9, 21,9]	4(9,3) [3,7, 21,6]	0,4480	9 (12,2) [6,5, 21,5]	3(12,0) [4,2, 30,0]	>0,9999	11 (18,3) [10,6, 29,9]	1(5,6) [1,0, 25,8]	0,2764
Гіпотікемія	15(11,2) [6,9, 17,6]	3(7,0) [2,4, 18,6]	0,5679	9 (12,2) [6,5, 21,5]	2(8,0) [2,2, 25,0]	0,7250	6 (10,0) [4,7, 20,1]	1(5,6) [1,0, 25,8]	>0,9999
назофарингіт	15(11,2) [6,9, 17,6]	3(7,0) [2,4, 18,6]	0,5679	4(5,4) [2,1, 13,1]	1(4,0) [0,7, 19,5]	>0,9999	11 (18,3) [10,6, 29,9]	2(11,1) [3,1, 32,8]	0,7210
Креатинін у крові підвищений	13(9,7) [5,8, 15,9]	3(7,0) [2,4, 18,6]	0,7643	7 (9,5) [4,7, 18,3]	2(8,0) [2,2, 25,0]	>0,9999	6 (10,0) [4,7, 20,1]	1 (5,6) [1,0, 25,8]	>0,9999
Грип	14(10,4) [6,3, 16,8]	2(4,7) [1,3, 15,5]	0,3636	4 (5,4) [2,1, 13,1]	2(8,0) [2,2, 25,0]	0,6406	10(16,7) [9,3, 28,0]	0 [0,17,6]	0,1052
Підвищення в'язкості сілва	10 (7,5) [4,1, 13,2]	4(9,3) [3,7, 21,6]	0,7469	4 (5,4) [2,1, 13,1]	3(12,0) [4,2, 30,0]	0,3643	6 (10,0) [4,7, 20,1]	1 (5,6) [1,0, 25,8]	>0,9999
Гастроентерит	10 (7,5) [4,1, 13,2]	2(4,7) [1,3, 15,5]	0,7330	5 (6,8) [2,9, 14,9]	2(8,0) [2,2, 25,0]	>0,9999	5(8,3) [3,6, 18,1]	0 [0,17,6]	0,5842
Кон'юнктивіт	10(7,5) [4,1, 13,2]	1 (2,3) [0,4, 12,1]	0,2997	5 (6,8) [2,9, 14,9]	1 (4,0) [0,7, 19,5]	>0,9999	5(8,3) [3,6, 18,1]	0 [0,17,6]	0,5842

Наблюденный термин	Загалом			Когорта 1			Когорта 2		
	CAB (n=134) n (%) [95% CI]	Плацибо (N=43) n (%) [95% CI]	p-значення	CAB (N=74) n (%) [95% CI]	Плацибо (N=25) n (%) [95% CI]	p-значення	CAB (N=60) n (%) [95% CI]	Плацибо (N=18) n (%) [95% CI]	p-значення
UTI	4 (3.0) [1.1, 13.2]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2997	2 (2.7) [0.9, 14.9]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	>0.9999	3 (5.0) [1.6, 18.1]	0 [0, 17.6]	0.5842
Креатинфосфоксидаза крові підвищена	5 (3.7) [1.6, 8.4]	5 (11.6) [5.1, 24.5]	0.0644	3 (4.1) [1.4, 11.3]	3 (12.0) [4.2, 30.0]	0.1572	2 (3.3) [0.9, 11.4]	2 (11.1) [3.1, 32.8]	0.2263
Дерматит	8 (6.0) [3.1, 11.3]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	>0.9999	5 (6.8) [2.9, 14.9]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	>0.9999	3 (5.0) [1.7, 13.7]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Висип	9 (6.7) [3.6, 12.3]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4546	5 (6.8) [2.9, 14.9]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	>0.9999	4 (6.7) [2.6, 15.9]	0 [0, 17.6]	0.5682
Генітальний кандидоз	7 (5.2) [2.6, 10.4]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.6815	6 (8.1) [3.8, 16.6]	0 [0, 13.3]	0.3325	1 (1.7) [0.3, 8.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.4106
Грипозієв	6 (4.5) [2.1, 9.4]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	>0.9999	3 (4.1) [1.4, 11.3]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	>0.9999	3 (5.0) [1.7, 13.7]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	>0.9999
Синусит	7 (5.2) [2.6, 10.4]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.6815	4 (5.4) [2.1, 13.1]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	>0.9999	3 (5.0) [1.7, 13.7]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Зменшення маси тіла	5 (3.7) [1.6, 8.4]	3 (7.0) [2.4, 18.6]	0.4042	5 (6.8) [2.9, 14.9]	2 (8.0) [2.2, 25.0]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Діарея	5 (3.7) [1.6, 8.4]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.6777	1 (1.4) [0.2, 7.3]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	0.4432	4 (6.7) [2.6, 15.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	>0.9999
Біль в животі	6 (4.5) [2.1, 9.4]	0 [0, 8.2]	0.3380	3 (4.1) [1.4, 11.3]	0 [0, 13.3]	0.5695	3 (5.0) [1.7, 13.7]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Синдром колікоподібний	6 (4.5) [2.1, 9.4]	0 [0, 8.2]	0.3380	5 (6.8) [2.9, 14.9]	0 [0, 13.3]	0.3259	1 (1.7) [0.3, 8.9]	0 [0, 17.6]	>0.9999
Безсоння	3 (2.2) [0.8, 6.4]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.5962	1 (1.4) [0.2, 7.3]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	0.4432	2 (3.3) [0.9, 11.4]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.5502
Депресія	1 (0.7) [0.1, 4.1]	3 (7.0) [2.4, 18.6]	0.0450	1 (1.4) [0.2, 7.3]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	0.4432	0 [0, 6.0]	2 (11.1) [3.1, 32.8]	0.0509

Наблюденный термин	Загалом			Когорта 1			Когорта 2		
	CAB (n=134) n (%) [95% CI]	Плацибо (N=43) n (%) [95% CI]	p-значення	CAB (N=74) n (%) [95% CI]	Плацибо (N=25) n (%) [95% CI]	p-значення	CAB (N=60) n (%) [95% CI]	Плацибо (N=18) n (%) [95% CI]	p-значення
Розривок	2 (1.5) [0.4, 5.3]	2 (4.7) [1.3, 15.5]	0.2486	2 (2.7) [0.7, 9.3]	1 (4.0) [0.7, 19.9]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Бактеріальний вагіноз	1 (0.7) [0.1, 4.1]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4279	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	—	1 (1.7) [0.3, 8.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.4106
Підвищений артеріальний тиск	2 (1.5) [0.4, 5.3]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.5685	1 (1.4) [0.2, 7.3]	0 [0, 13.3]	>0.9999	1 (1.7) [0.3, 8.9]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.4106
Дисплазія шийки матки	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	—	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Синусит	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	—	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2306
Збільшені вузлі злізденні	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	—	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2306
Зменшення рівня гемоглобіну	1 (0.7) [0.1, 4.1]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4279	1 (1.4) [0.2, 7.3]	0 [0, 13.3]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Матерія	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	—	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Бактеріальний середній отит	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	—	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Бактеріальна пневмонія	0 [0, 2.8]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.2429	0 [0, 7.3]	0 [0, 13.3]	—	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308
Шийний абсцес	1 (0.7) [0.1, 4.1]	1 (2.3) [0.4, 12.1]	0.4279	1 (1.4) [0.2, 7.3]	0 [0, 13.3]	>0.9999	0 [0, 6.0]	1 (5.6) [1.0, 25.8]	0.2308

Примітка: у знаменнику визначено кількість учасників, зареєстрованих до початку групи дослідження. 95% CI розраховували для обох груп для будь-якої ПР та ПР за кожним класом системних органів та ISR, використовуючи метод оцінки за шкалою Вільсона. Р-значення для перевірки різниці між 2 групами вивчення для кожного ПР або ISR розраховували за допомогою точного критерію Фішера. Ніяких формальних порівнянь для міжгрупових порівнянь не застосовувалося.

- 2) Толерантність: Для оцінки переносимості САВ під час ін'єкційної фази оцінювали частку (з 95% СІ) учасників, які припинили прийом ін'єкцій до завершення повного курсу з причин токсичності, переносимості або прийнятності, залежно від основної причини припинення прийому досліджуваного лікарського засобу. До завершення повної ін'єкційної фази 11/134 (8,2%) учасників групи лікування САВ припинили прийом досліджуваного препарату з причин токсичності, переносимості або прийнятності порівняно з 2/43 (4,7%) учасниками групи плацебо; ця різниця не була статистично значущою ($p=0,737$)

Побічні реакції:

Більшість учасників в обох групах лікування мали щонайменше 1 ПР на фоні лікування (147/150 [97%] у групі САВ; 48/48 [100%] у групі плацебо). Загалом, найчастіше повідомлялося про такі небажані явища на фоні лікування в обох групах, як зниження ниркового кліренсу креатиніну (49% у групі САВ; 46% у групі плацебо), підвищення рівня глюкози в крові (38% у групі САВ; 48% у групі плацебо) та головний біль (38% у групі САВ; 29% у групі плацебо). Більша частка учасників у групі лікування САВ відчували явища, пов'язані з місцем введення, включаючи біль у місці введення (80% група САВ; 25% група плацебо), ущільнення (16% група САВ; 2% група плацебо), синці (13% група САВ; 4% група плацебо), набряк (7% група САВ; 0% група плацебо), еритему (7% група САВ; 0% група плацебо) та пірексію (6% група САВ; 0 група плацебо).

Не пов'язані з препаратами ISR ПР на фоні лікування виникли у 118/151 (78%) учасника в групі лікування САВ порівняно з 38/48 (79%) учасниками в групі плацебо. Найчастіше повідомлялося про не пов'язані з препаратом ISR небажані явища, такі як головний біль (34/151 [23%] учасників) та зниження ниркового кліренсу креатиніну (33/151 [22%] учасників) у групі лікування САВ та зниження ниркового кліренсу креатиніну (12/48 [25%] учасників) і зниження рівня бікарбонату в крові (9/48 [19%] учасників) у групі плацебо.

Загалом, у 18 учасників групи лікування САВ та 2 учасників групи плацебо

виникло 1 або більше ПР, які призвели до відміни або остаточного припинення прийому досліджуваного препарату. У групі лікування САВ 6 осіб відмовилися від лікування через ПР під час фази OLI, 11 - під час фази ін'єкцій і 1 - під час фази «хвоста». У групі плацебо 2 пацієнти відмовилися від лікування через ПР під час ін'єкційної фази.

Протягом періоду лікування у 13 учасників виникло 14 небажаних явищ (усі були СПЯ), про які було повідомлено у відділ безпеки RSC СНІДу (11 учасників у групі лікування САВ; 2 учасники у групі плацебо). Дослідник вважав, що два СПЯ (запаморочення та втрата чутливості у верхніх кінцівках) пов'язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу.

ISR 2 ступеня або вище частіше зустрічалися в групі лікування САВ (38% порівняно з 2% учасників у групі плацебо) під час фази ін'єкцій і були єдиним статистично достовірно більш поширеним ПР порівняно з групою плацебо ($p < 0,0001$). Більшість ISR були 1-го або 2-го ступеня; 2 учасники відчували біль від ISR 3-го ступеня. Не було жодного ISR 4-го класу. Ін'єкції рідко призводили до абстиненції (1 учасник Когорти 1 відмовився, пославшись на біль у місці введення). З часом кількість випадків ISR зменшилася.

Результати лабораторних і клінічних досліджень:

Загалом, більшість аномальних клініко-лабораторних показників у групі лікування САВ були 1-го або 2-го ступенів, а частота лабораторних показників 3-го або 4-го ступенів була низькою. Усі відхилення в біохімічних показниках печінки були 1 або 2 ступеня, за винятком 2 підвищень ALT 3 ступеня (1 учасник у групі САВ і 1 учасник у групі плацебо) і 1 підвищення AST 3 ступеня в групі плацебо. Клінічно значущих супутніх підвищень ALT та білірубину (випадків, що відповідають закону Гі) протягом періоду дослідження не було відзначено.

Результати для здоров'я

Більшість учасників груп САВ та плацебо оцінили загальну прийнятність ін'єкцій за допомогою пункту «Прийнятність у подальшому» на 5 або 6 балів (5 = скоріше згоден, 6 = повністю згоден) в обох когортах цього

	<p>дослідження.</p> <p>Задоволеність оцінювали самостійно за допомогою опитувальника задоволеності лікуванням (SMSQ). У групі лікування САВ задоволеність досліджуваним препаратом була однаковою протягом усієї фази ін'єкцій з аналогічними загальними показниками. На всіх часових точках оцінювання більшість учасників були задоволені аспектами прийому як плацебо, так і САВ препаратів та їх застосуванням.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Безпека:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Під час фази введення ін'єкцій, ПР від 2 до 4 ступеня виникали з однаковою частотою у групах лікування САВ та плацебо; реакції у місці введення були єдиними ПР, які частіше виникали у групі лікування САВ ($p < 0,0001$). • Ін'єкції САВ добре переносилися, а побічні реакції були, як правило, легкими. Біль у місці ін'єкції був найчастішим ISR (90% учасників у групі лікування САВ); однак, ISR призводили до незначної кількості відмов від лікування (<1%). • Загалом, САВ LA добре переносився протягом періоду лікування з невеликою кількістю випадків відміни препарату. Події, не пов'язані з препаратами ISR, виникали з однаковою частотою в обох групах лікування (група лікування САВ - 78%; група плацебо - 79%). • У небагатьох учасників групи лікування САВ розвинулися лабораторні відхилення 2-го ступеня або вище. Підвищення лабораторних показників ALT, AST, білірубіну, креатинкінази, ліпази та нейтрофілів були переважно 1-го або 2-го ступеня, і лише у кількох учасників в обох групах спостерігалось підвищення 3-го або 4-го ступеня. Не було лабораторних відхилень печінкових показників 4-го ступеня та випадків, що відповідали б критеріям закону Гі. • Зміна ваги за 41 тиждень була подібною між групами САВ та плацебо. <p>Результати для здоров'я:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Більшість учасників, які отримували САВ, оцінили загальну прийнятність ін'єкцій як високу. • Результати SMSQ показали, що задоволеність ін'єкціями IM САВ була стабільною протягом усієї ін'єкційної фази, і більшість учасників були задоволені лікуванням САВ. <p>Фармакокінетика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • САВ 800 мг Q12W не досягав цільових концентрацій в учасників чоловічої статі. • САВ LA 600 мг Q8W досягав цільових концентрацій як у чоловіків, так і у жінок. • Уявний період напіввиведення становив приблизно 6,5-7 тижнів у чоловіків і 8-9 тижнів у жінок. • САВ був кількісно визначений у 11-17% чоловіків та 37-42% жінок через 1,5 року після останньої ін'єкції
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 - 28
Study ID-201738

1. Name of medicinal product (registration certificate No, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release 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 IIb/III Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), For Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women who have Sex with Men, Study 201738
6. Phase of clinical trial	Phase 2b/3
7. Period of clinical trial	from [19December2016] – [14May2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA, Peru, Brazil, Argentina, Thailand, Vietnam, and South Africa
9. Number of trial subjects	planned: 5000 actual: 4570
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare HIV incidence among participants randomized to oral cabotegravir (CAB)/CAB long-acting (LA) (oral lead in and injections) vs. oral tenofovir disoproxil

fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) (Steps 1 and 2).

- To compare the safety of oral CAB/CAB LA vs. oral TDF/FTC (Steps 1 and 2).

Secondary:

- To compare HIV incidence among participants who received CAB LA injections vs. oral TDF/FTC in Step 2 (each step independently and all steps in aggregate).
- To compare HIV incidence among participants who received CAB LA injections vs. oral TDF/FTC (Steps 1, 2, and 3 combined).
- To compare HIV incidence among participants who received CAB LA injections vs. oral TDF/FTC (Step 3 only, descriptive).
- To estimate the change in hazard of HIV acquisition between CAB and oral TDF/FTC strategies (Arm A and Arm B) as participants progressed from Step 2 to Step 3.
- To compare HIV incidence among the subgroups of participants who received oral CAB/CAB LA vs. oral TDF/FTC by region, age, race, ethnicity, Baseline risk, and gender identity.
- To compare changes in renal function, liver function, and bone mineral density (BMD) among participants who received oral CAB/CAB LA vs. oral TDF/FTC.
- To evaluate and compare rates of HIV drug resistance among participants who acquired HIV infection during the study among participants receiving oral CAB/CAB LA vs. oral TDF/FTC.
- To compare the acceptability of and preferences for CAB LA vs. oral TDF/FTC.
- To compare changes in weight, blood pressure, pulse, fasting glucose, and fasting lipids among participants who received oral CAB/CAB LA vs. oral TDF/FTC.

11. Clinical trial design

This study was a Phase 2b/3, multi-site, double-blind, 2-arm, randomized (1:1), controlled noninferiority study in HIV-uninfected cisgender men and transgender women who have sex with men (MSM and TGW).

Due to unexpected staggered timelines of study activation at the participating sites, the overall

study was projected to require 7.5 years, in the absence of early stopping.

For each participant, informed consent was obtained before any study procedures were initiated, including any Screening assessments. Screening procedures may have occurred over 1 or more visits. Enrollment must have occurred within 45 days of specimen collection (except for HIV viral load, which must have been collected and results obtained within 14 days of enrollment) for the clinical and laboratory evaluation and procedures.

Eligible participants were randomized 1:1 to 1 of 2 arms and moved through the following steps (active drugs are show in **bold text**):

Step 1:

Arm A – **Daily oral CAB** (30 mg tablets) and oral TDF/FTC placebo for up to 5 weeks*

*Note: To allow for any delays in return of Week 4 testing results.

Arm B – **Daily oral TDF/FTC** (300 mg/200 mg fixed-dose combination tablets) and oral CAB placebo for up to 5 weeks

Participant who became HIV-infected during Step 1 of the study permanently discontinued study product and were terminated from the study and referred for HIV related care.

Step 2:

Arm A – **CAB LA** (600 mg as a single intramuscular [IM] injection at 2 time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter) and daily oral TDF/FTC placebo to Week 153.

Arm B – **Daily oral TDF/FTC** (300/200 mg fixed-dose combination tablets) and (IM) placebo at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter (identical volume as active injectable product in Arm A) to Week 153

Participants who became HIV-infected during Step 2 of the study permanently discontinued study product, were referred for immediate suppressive antiretroviral (ART), and were followed at quarterly intervals for 52 weeks after their last injection prior to diagnosis of HIV in order to test for safety parameters, as well as CD4 cell count and HIV viral load. After 52 weeks, they were

	<p>terminated from the study and transitioned to continued HIV-related care.</p> <p>Step 3: Both arms: Open-label daily oral TDF/FTC was offered at Week 153 (last day of Step 2) /Day 0 (first day of Step 3) and continued for 48 weeks.</p> <p>Note: Any participant who received at least one injection and discontinued injections prior to Week 153 was offered open-label TDF/FTC for 48 weeks, provided there were no clinical contraindications. For the purposes of this report, this is defined as Early Step 3.</p> <p>All participants were transitioned to locally-available HIV prevention services, including services for PrEP, if available, at the end of their participation in the study, or if they transitioned to annual visits in Step 1 or Step 2, or if at the discretion of the primary care physician, they transitioned to Step 3 on study but off study-provided TDF/FTC. This study is ongoing in the open-label extension phase.</p>																				
12. Main inclusion criteria	<p>Key inclusion criteria included MSM and TGW, at high risk for sexually acquiring HIV infection, ages 18 years or older. Participants must have been in good health, as evidenced by: non-reactive/negative HIV test results, hemoglobin >11 g/dL, absolute neutrophil count >750 cells/mm³, platelet count ≥100,000/mm³, calculated creatinine clearance ≥60 mL/minute, alanine aminotransferase <2 times the upper limit of normal (ULN), total bilirubin <2.5 times ULN, hepatitis C antibody testing, hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) negative, no Grade 3 or higher laboratory abnormalities on any laboratory tests obtained at screening.</p>																				
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="853 1034 1220 1114">Study Drug</th> <th data-bbox="1220 1034 1646 1114">Formulation and Route of Administration</th> <th data-bbox="1646 1034 2134 1114">Study Drug Batch Numbers</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="853 1114 1220 1406">CAB Oral</td> <td data-bbox="1220 1114 1646 1406">30 mg tablet Oral</td> <td data-bbox="1646 1114 2134 1406">152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112</td> </tr> <tr> <td data-bbox="853 1406 1220 1476">CAB LA</td> <td data-bbox="1220 1406 1646 1476">200 mg/mL</td> <td data-bbox="1646 1406 2134 1476">162399211</td> </tr> </tbody> </table>	Study Drug	Formulation and Route of Administration	Study Drug Batch Numbers	CAB Oral	30 mg tablet Oral	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112	CAB LA	200 mg/mL	162399211	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1220 1034 1646 1114">Formulation and Route of Administration</th> <th data-bbox="1646 1034 2134 1114">Study Drug Batch Numbers</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1220 1114 1646 1406">30 mg tablet Oral</td> <td data-bbox="1646 1114 2134 1406">152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 1406 1646 1476">200 mg/mL</td> <td data-bbox="1646 1406 2134 1476">162399211</td> </tr> </tbody> </table>	Formulation and Route of Administration	Study Drug Batch Numbers	30 mg tablet Oral	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112	200 mg/mL	162399211	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1646 1034 2134 1114">Study Drug Batch Numbers</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1646 1114 2134 1406">152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1646 1406 2134 1476">162399211</td> </tr> </tbody> </table>	Study Drug Batch Numbers	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112	162399211
Study Drug	Formulation and Route of Administration	Study Drug Batch Numbers																			
CAB Oral	30 mg tablet Oral	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112																			
CAB LA	200 mg/mL	162399211																			
Formulation and Route of Administration	Study Drug Batch Numbers																				
30 mg tablet Oral	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112																				
200 mg/mL	162399211																				
Study Drug Batch Numbers																					
152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112																					
162399211																					

		Injectable suspension	172405016 172406339 182408708 182409426 182409428 182411866 182412072 192412972 192413638 192413788 192414030 192414382 192414385 172405016 192413267 192413788 202418025
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Study Drug	Formulation and Route of Administration	Study Drug Batch Numbers
	Placebo to match Oral CAB tablet	Placebo to match Oral CAB tablet	172402358 182412417
	Placebo CAB injectable suspension	Intralipid 20% fat emulsion	Not applicable
	TDF/FTC Oral	TDF 300 mg/FTC 200 mg tablet Oral	H396963 H415879 H442639 V1601B1 V1603B1 V1605B1 V1702B1 V1704B1 V1712B1 V1713B1 V1718B1

			V1803B1 V1804B1 5521603 6133703 6333304 VCCS VSSC
	Placebo to match Oral TDF/FTC tablet	Placebo to match Oral TDF/FTC tablet	V1602B1 V1604B1 V1606B1 V1609B1 V1707B1 V1710B1 V1716B1 V1717B1 V1801B1 V1802B1
15. Concomitant therapy	<p>Permitted medications: Information regarding prohibited and precautionary concomitant medications was presented in the SSP Manual.</p> <p>All concomitant medications/preparations (prescription and nonprescription) including alternative/complementary medications/preparations (e.g., herbs, vitamins, etc.) taken within 30 days prior to Enrollment and anytime thereafter during study participation were collected in the study participant's chart and on study case report forms (CRFs). Alcohol and recreational or street drug use reported by a participant during the study was collected via a computer assisted self-interview (CASI) and included in the study database.</p>		
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy endpoint: Number of documented incident HIV infections in Steps 1 and 2 <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of documented incident HIV infections in Step 2 • Number of documented incident HIV infections in Steps 1, 2, and 3 		

	<ul style="list-style-type: none"> • Number of documented incident HIV infections in Steps 3 • Number of documented incident HIV infections in Steps 2 and 3 • Kidney function as measured by: changes from Baseline in creatinine and creatinine clearance • Liver function as measured by: changes from Baseline and Grade 3 or 4 liver-related AEs (laboratory assessment of alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], total bilirubin [Tbili], creatine phosphokinase [CPK], or clinical assessment of jaundice/icterus) • Bone mineral density (dexascan [DXA] subset) as measured by: Changes in Z-score from Baseline and DXA criteria for osteopenia and osteoporosis • Resistance mutations to study products (including but not limited to K65R, M184V/L, Q148R) among seroconverters • Acceptability scale assessments • Weight, blood pressure, pulse, fasting glucose, and fasting lipids 						
17. Criteria for evaluation safety	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety endpoint: Grade 2 or higher clinical and laboratory adverse events 						
18. Statistical methods	<p>A sample size of 5000 participants was planned to show noninferiority for the primary endpoint.</p> <p>Analysis populations are listed below.</p> <table border="1" data-bbox="866 1129 2152 1465"> <thead> <tr> <th data-bbox="866 1129 1272 1203">Population</th> <th data-bbox="1272 1129 2152 1203">Definition / Criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="866 1203 1272 1283">ITT</td> <td data-bbox="1272 1203 2152 1283"> <ul style="list-style-type: none"> • All participants who were randomized, excluding those who were inappropriately enrolled. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="866 1283 1272 1465">mITT</td> <td data-bbox="1272 1283 2152 1465"> <ul style="list-style-type: none"> • The ITT population, excluding those who were found to be HIV infected at randomization. <p>Analysis period: Primary analysis follow-up data included study time through the completion of the blinded injection phase of study follow-up</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Population	Definition / Criteria	ITT	<ul style="list-style-type: none"> • All participants who were randomized, excluding those who were inappropriately enrolled. 	mITT	<ul style="list-style-type: none"> • The ITT population, excluding those who were found to be HIV infected at randomization. <p>Analysis period: Primary analysis follow-up data included study time through the completion of the blinded injection phase of study follow-up</p>
Population	Definition / Criteria						
ITT	<ul style="list-style-type: none"> • All participants who were randomized, excluding those who were inappropriately enrolled. 						
mITT	<ul style="list-style-type: none"> • The ITT population, excluding those who were found to be HIV infected at randomization. <p>Analysis period: Primary analysis follow-up data included study time through the completion of the blinded injection phase of study follow-up</p>						

		<p>(i.e., Week 153 or the study-wide transition to Step 3, or end of the blinded phase of the study, whichever occurred first).</p> <p>Per the ITT principle, person time and endpoint events were included in the primary analysis regardless of whether participants remained on their blinded study product, including when participants moved to open-label TDF/FTC (Step 3) early.</p>
	PP	<ul style="list-style-type: none"> The mITT population excluding all participants with protocol violations that were judged to be exclusionary from the per-protocol population.
	Injection (Step 2) Efficacy Population	<ul style="list-style-type: none"> The mITT population who received at least one injection and were uninfected at the time of the first injection. <p>Analysis period: Follow-up time included primary analysis study time from the time of the first injection through the completion of the blinded injection phase of study follow-up.</p>
	Step 3 Population	All mITT participants who were uninfected at the start of Step 3 follow-up, (i.e., the Week 153/ study-wide transition to Step 3).
	Safety Population (Primary Analysis)	<p>All ITT participants who received any oral or injectable product. All safety events occurring on study were reported.</p> <p>Step 1 AEs included all AEs occurring until the first injection date, or 120 days post randomization, whichever occurred first.</p>
	Injection (Step 2) Safety Population	<p>All Safety Population participants who received at least one injection.</p> <p>Step 2 safety included all AEs occurring from the first injection date through 48 weeks after the last injection.</p>
	Longitudinal PK CAB	A longitudinal evaluation of CAB PK in the CAB arm was conducted in approximately 200 participants who received all injections up through

	Concentration Population	<p>Week 57, selected with the following regional distribution</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5% US sites Non-African-American (10 participants) • 5% US sites African-American (10 participants) • 40% Asia (80 participants; 50% TGW using gender affirming hormonal therapy/cross-sex hormonal therapy) • 40% Latin America (80 participants, 50% TGW using gender affirming hormonal therapy/cross-sex hormonal therapy) • 10% sub-Saharan Africa (20 participants) <p>This population was used for the CAB concentration listing and to enhance the population represented in the global modelling of CAB-LA PK.</p>
	TDF/FTC Adherence Population	Cohort of approximately 400 participants randomly selected at Baseline from the oral TDF/FTC arm.
	Seroconverters	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Primary Seroconverter Population</i> – All ITT participants who were HIV-uninfected at randomization and acquired HIV infection during the primary analysis follow-up. • <i>Enrollment Seroconverter Population</i> – All ITT participants who were determined to be HIV-infected at randomization.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Demographic characteristics were generally similar between treatment groups. Pre-specified recruitment goals of this study were to enroll a majority of participants 30 years of age or younger and to ensure that at minimum 50% of US enrollments would be Black MSM participants. The study also aimed to recruit at least 10% TGW. The majority of participants (67%) in the overall study population were <30 years of age. Most participants were White, American Indian or Alaska Native (American Indian or Alaska Native was defined as a person having origins in any of the original peoples of North and South America [including Central America]), or Black, with each racial category making up approximately one-third of the overall study population. There were 839 Black or mixed-race participants out of 1697 (49.4%) US participants in the mITT population. Twelve percent of enrolled participants were TGW. As indicated by the SexPro scores, this was a	

high risk population with 68% of the population with a score of ≤ 16 .

Participant Demographics (Randomized Population)

Demographic Characteristic	CAB (N=2283)	TDF/FTC (N=2287)
Age (years), n		
Mean (SD)	28.0 (8.17)	28.2 (8.14)
Median	26.0	26.0
Minimum	18	18
Maximum	69	69
Age Group (years), n (%)		
18 – 24	931 (41)	915 (40)
25 – 34	940 (41)	931 (41)
35 – 44	285 (12)	313 (14)
45 – 54	103 (5)	109 (5)
55 – 60	19 (<1)	17 (<1)
>60	5 (<1)	2 (<1)
<30 years	1572 (69)	1510 (66)
≥ 30 years	711 (31)	777 (34)
Cohort, n (%)		
MSM	2014 (88)	1982 (87)
TGW ^a	266 (12)	304 (13)
Prefer not to answer	3 (<1)	1 (<1)
Race, n (%)		
White	618 (27)	649 (28)
American Indian or Alaska Native ^a	616 (27)	600 (26)
Black or African-American	565 (25)	569 (25)
Asian	417 (18)	406 (18)
Mixed race	49 (2)	54 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	5 (<1)	2 (<1)
Unknown	13 (<1)	7 (<1)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	1043 (46)	1067 (47)
Not Hispanic or Latino	1240 (54)	1219 (53)

	Not Reported	0	1 (<1)
	SexPro Score ^b , n (%)		
	n	1830	1836
	≤16	1555 (68)	1571 (69)
	BMI (kg/m ²)		
	n	2277	2283
	Mean (SD)	25.48 (5.594)	25.38 (5.400)
	Median	24.40	24.50
	Minimum	14.7	14.3
	Maximum	91.0	67.4
	BMI <30 mg/kg	1904 (83)	1939 (85)
	BMI ≥30 mg/kg	373 (16)	344 (15)
	<p>a. The TGW cohort included participants who self-identified at baseline as female, transgender female, gender queer, gender variant, gender non-conforming, or gender fluid.</p> <p>b. American Indian or Alaska Native was defined as a person having origins in any of the original peoples of North and South America (including Central America).</p> <p>c. SexPro Score was only collected in North and South America. SexPro is a web-based tool for estimating personalized HIV risk score. Scores can range from 1 (highest risk) to 20 (lowest risk), with a score of ≤16 indicating high risk of HIV infection.</p>		
20. Efficacy/PK/HIV Drug Resistance/Patient-Report Outcomes results	<p>The primary efficacy analysis demonstrated that the PrEP regimen containing CAB LA dosed every 2 months was superior (p=0.0005) to the daily oral regimen of TDF/FTC in preventing acquisition of HIV-1 infection based on the rate of incident HIV-1 infections in Steps 1 and 2. The upper bound of the 95% confidence interval (CI) excluded both the non-inferiority margin of 1.23 and the superiority margin of 1, establishing the superiority of the CAB regimen over the TDF/FTC regimen for the prevention of HIV acquisition. The hazard ratio of 0.340 (95% CI: 0.18, 0.62) in the bias-adjusted analysis indicates a 66.0% reduction in the incidence of HIV infections for participants randomized to receive CAB compared with participants randomized to receive TDF/FTC.</p> <p>Consistent with the outcome of the primary efficacy analysis, the supportive analysis with OBSP (on blinded study product) censoring demonstrated that treatment with the CAB regimen was superior (p=0.0008) to treatment with the TDF/FTC regimen for the prevention of HIV acquisition in Step 2. The hazard ratio of 0.164 (95% CI: 0.06, 0.47) in this analysis indicates an 83.6% reduction in the incidence of HIV infections for the CAB group compared with the TDF/FTC group</p>		

while participants remained on blinded injection study product.

Summary of Cox Proportional Hazards Regression Model for Time-to-Infection

	CAB	TDF/FTC	Hazard Ratio (95% CI) ^a	Superiority p-value	Non- inferiority p-value
mITT Population (Steps 1 and 2)					
n	2280	2281			
Number of participants infected	13	39	Cox regression		
			0.328 ^a (0.18, 0.61)	0.0005	<0.0001
			Bias-adjusted, corrected for early stopping ^b :		
			0.340 (0.18, 0.62)	0.0005	<0.0001
Person-years	3211	3193			
Incidence rate (per 100 person-years [PY])	0.40	1.22			
95% CI for incidence rate ^c (per 100 PY)	0.22, 0.69	0.87, 1.67			
Injection Step 2 Efficacy Population (On Blinded Study Product)					
n	2109	2069			
Number of participants infected	4	24	0.164 ^a (0.06, 0.47)	0.0008	
Person-years	2459	2445			
Incidence rate (per 100 PY)	0.16	0.98			
95% CI for incidence rate ^c (per 100 PY)	0.04, 0.42	0.63, 1.46			

Notes:

Hazard ratio <1.0 indicates a lower risk on CAB as compared to TDF/FTC.

The p-values are two-sided.

The trial was stopped based on a breach of the first interim stopping bound (z = -4.00, p-value= 0.000063), which was derived from an O'Brien-Fleming design with three planned interim analysis plus one final analysis.

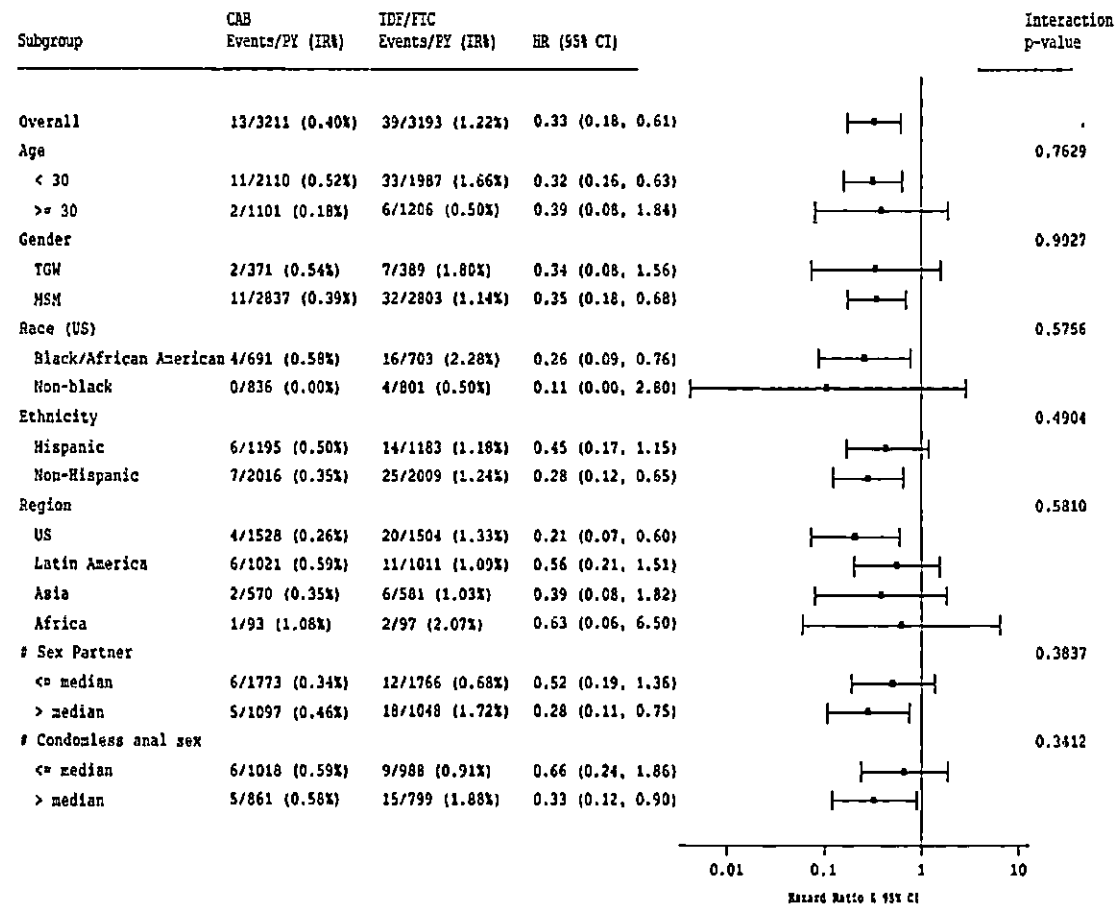
a. The hazard ratio is based on a Cox proportional hazards model stratified by region.

b. The bias-adjusted hazard ratio, CI, and p-value account for the group-sequential trial design and the early stopping time. The adjusted point estimate is the Median Unbiased Estimate (MUE), and the confidence interval and p-value are based on the Maximum Likelihood Estimate (MLE) ordering of the sample space.

c. The 95% CI for incidence rate is calculated using the exact Poisson method.

Findings from all subgroup analyses, including key subgroups (TGW, age <30 years, and US African-American MSM and TGW), were consistent with the overall comparison. As shown in the forest plot, for each of the subgroups analyzed, there was a lower rate of incident HIV-1 infections observed for participants randomized to the CAB group compared with participants randomized to the TDF/FTC group.

Forest Plot with Hazard Ratio by Randomization Group and Subgroups for Steps 1 and 2 (mITT Population)



Notes: The hazard ratios are generated from separate Cox proportional hazards models for each subgroup with treatment arm as the only covariate, stratified by region (except for US race and region subgroups). The p-values for subgroups are a type III test of the interaction term in a Cox proportional hazards model with treatment arm, subgroup and their interaction.

Sex Partner = Includes 4119 (90%) participants with a response at baseline to number of male and/or transgender female sex partners in the past month; the medians for TGW and MSM were, respectively, 2.5 and 3.0 for the CAB group and 2.0 and 3.0 for the TDF/FTC group.

Condomless anal sex = Includes 2708 (59%) participants who at baseline reported receptive anal sex at least 1 time in the past month; the median number of times of receptive anal sex without a condom was 1.0 for both the CAB group and the TDF/FTC group.

CAB Seroconversion Population

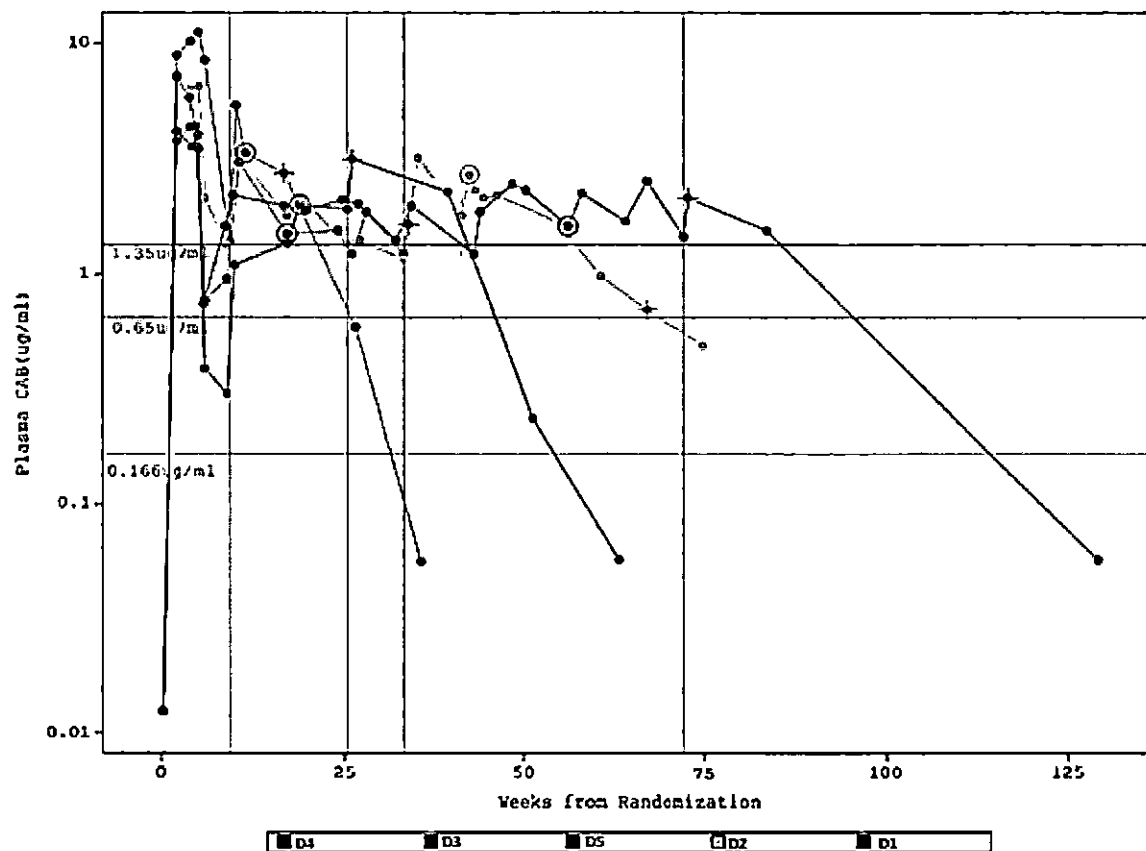
At the time of the interim analysis (14-May-2020), 15 (0.67%) of the 2283 participants randomized to CAB were confirmed to have HIV infection. These 15 cases have been categorized into 4 groups (A through D) based on timing of seroconversion in order to facilitate discussion within this synopsis. Two infections were identified as prevalent (Baseline) infections that occurred prior to administration of study product (A group). There were 13 incident infections, resulting in an infection rate of 0.40/100 PY. The 13 incident infections in the CAB group included 5 infections in participants with no recent CAB exposure (B Group), 3 infections that occurred during the OLI (C Group), and 5 infections that occurred during on-time CAB injections (D Group). For participants randomized to CAB with confirmed HIV infection, available plasma samples from enrollment through May 2020 were analyzed to assess full CAB concentration-time curves; evaluated samples also included study visits after discontinuation of the CAB study product.

The 5 participants who acquired HIV infection during the active Injection Phase of the study (D group) are detailed in the Table below. In addition, full concentration-time profiles for these participants are shown with timing of first site and lab positive HIV visits in the following Figure. Following the Week 5 initiation injection, 2 participants had Week 6 one-week post injection concentrations and Week 9 trough concentrations below 8x PA-IC90 (1 between 4-8x and 1 between 1-4x PAIC90). Although CAB concentrations were >8x PA-IC90 at the first HIV positive visit in all 5 participants, lower CAB (<8x PA-IC90) concentrations at preceding visits may reflect increased vulnerability to viral acquisition.

Participants with Seroconversions During Active Injections (CAB Seroconversion Population, D group)

Blinded ID	Total No. of Injections	No. of Injections prior to HIV+ diagnosis	HIV+ Visit	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)	
				Week 9	HIV+ Visit
D1	10	8	Week 57	1.61	1.61
D2	6	6	Week 41	1.35	2.67
D3	5	3	Week 17	0.953	1.50
D4	4	3	Week 19	0.305	2.02
D5	2	2	Week 10	1.38	3.37

**Individual CAB Concentration-Time Profiles for Seroconversion During Active Injections
(CAB Seroconversion Population, D Group)**



Note: Solid dot ● indicates observed CAB concentration, Open circle ○ indicates time to the first HIV positive visit identified based on pre-planned HIV testing. Plus sign + indicates time to the first site HIV positive visit based on testing performed at the study site. Vertical dotted line indicates time of last injection. Horizontal reference lines: Short dash 0.166 $\mu\text{g/mL}$ = in vitro PA-IC90. Long dash 0.65 $\mu\text{g/mL}$ =predicted 5th percentile for Q8W administration (~4x PA-IC90). Solid line 1.35 $\mu\text{g/mL}$ =observed geometric mean plasma concentration for 10mg daily oral dosing (~8x PA-IC90), target median trough concentration for CAB PrEP.

Note: The + signs for 2 participants do not reflect the first site positive visit. In both cases, the first site positive occurred prior to the first HIV positive visit. The first site positive visit for 1 participant occurred at the Week 10 visit (9 days prior to first HIV positive visit). The first site positive visit for 1 participant occurred at the Week 41 visit (7 days prior to the first HIV positive visit).

CAB Longitudinal PK Population

Plasma samples of interest were pre-selected for inclusion in the CAB LA Longitudinal PK analysis to provide additional data points in groups underrepresented across the CAB program; these data are not representative of the entire participant population randomized to the CAB study group. Participants were identified for inclusion in the Longitudinal PK population based on receiving timely injections (within \pm 1-week of scheduled visits) through Week 57, with no missed injections. Additional pre-selected samples collected beyond Week 57 were also analyzed. A total of 170 participants were included the CAB LA Longitudinal PK population [MSM, n=117; TGW, n=53 (30 +hormone use, 23 -hormone use)]; <25 years of age, n=81 (48%); regions of interest, n=72, 58, 20 from Asia, Latin America, and sub-Saharan Africa, respectively]. Drug concentrations from select visits are shown below. Concentrations appeared to be nominally higher in TGW as compared to MSM, in TGW (+ hormone use) as compared to TGW (- hormone use), and in participants <25 years old as compared to \geq 25 years old, which may be confounded by the impact of other covariates such as body size on CAB PK. These nominal differences are not considered meaningful as indicated by overlapping confidence intervals as well as safety and efficacy in these populations (link to safety/efficacy sections).

Summary of CAB at select visits following CAB LA Q8W by Gender and Overall (CAB Longitudinal PK Population)

Visit	MSM (N=117)		TGW (N=53)		Overall (N=170)	
	n	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)	n	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)	n	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)
Week 9 (predose Injection 2) (After initiation injection)	77	1.79 [1.54, 2.08] (74)	37	2.02 [1.55, 2.64] (95)	114	1.86 [1.63, 2.12] (81)
Week 25 (predose Injection 4)	82	1.71 [1.54, 1.91] (53)	32	1.96 [1.58, 2.45] (67)	114	1.78 [1.61, 1.96] (57)
Week 57 (predose Injection 8)	82	1.84 [1.65, 2.06] (54)	32	2.09 [1.72, 2.53] (57)	114	1.91 [1.73, 2.10] (55)
Geometric mean [95% CI] (CVb%)						

Summary of Plasma CAB Concentrations at Select Visits Following CAB LA in TGW with and without Hormone use (CAB Longitudinal PK Population)

Visit	TGW (Hormone Use Positive) (N=30)		TGW (Hormone Use Negative) (N=23)	
	n	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)	n	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)
Week 9 (predose Injection 2) (After initiation injection)	19	1.80 [1.15, 2.83] (119)	18	2.29 [1.66, 3.14] (71)
Week 25 (predose Injection 4)	15	2.11 [1.36, 3.28] (94)	17	1.84 [1.50, 2.26] (42)
Week 57 (predose Injection 8)	15	2.42 [1.85, 3.17] (51)	17	1.83 [1.38, 2.43] (60)

Geometric mean [95% CI] (CVb%)

Summary of Plasma CAB Concentrations at Select Visits following CAB LA in Participants <25 years and \geq 25 years old (CAB Longitudinal PK Population, n=170)

Visit	Age <25 years ^a (N=81)		Age \geq 25 years ^b (N=89)	
	n	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)	n	Plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)
Week 9 (predose Injection 2) (After initiation injection)	58	2.04 [1.66, 2.50] (92)	56	1.69 [1.43, 2.00] (68)
Week 25 (predose Injection 4)	53	1.86 [1.61, 2.15] (56)	61	1.71 [1.49, 1.97] (58)
Week 57 (predose Injection 8)	53	2.13 [1.92, 2.37] (40)	61	1.73 [1.49, 2.02] (65)

Geometric mean [95% CI] (CVb%)
a. Median (range) 21 (18 to 24) years
b. Median (range) 29 (25 to 60) years

TDF/FTC Pharmacokinetics

As of the May 2020 DSMB, there were 39 incident infections in participants randomized to TDF/FTC. Plasma TFV concentrations were ≥ 4.2 ng/mL, reflective of short term adherence of ~ 4 doses/week, in 7 participants at the time of the first HIV positive visit (based on pre-planned testing) and in 8 participants at one visit prior. However, DBS TFV-DP concentrations ≥ 700 fmol/punch, reflective of consistent average adherence of 4 doses/week over the prior 1-2 months, were observed in 1 participant at the time of the first HIV positive visit and in 3 participants one visit prior, indicative of suboptimal adherence in the TDF/FTC seroconversion population. In contrast, 73% (1453/2012) of evaluated DBS samples collected in the TDF/FTC Adherence Population yielded TFV-DP concentrations consistent with ≥ 4 doses per week on average, ranging from 79% (307/386) at Week 4 to 67% (115/171) at Week 81.

Summary of Plasma TFV and TFV-DP Concentrations by Adherence Level Relative to First HIV Positive Visit (EAC) (TDF/FTC SC Population)

Adherence Level ^{a,b} (doses/Week)	First HIV Positive Visit (EAC)				One Visit Prior			
	n/ imputed ^c	TFV (ng/mL)	n/ imputed ^c	TFV-DP (fmol/punch)	n/ imputed ^c	TFV (ng/mL)	n/ imputed ^c	TFV-DP (fmol/punch)
Overall	38/30	0.48 [0.22, 1.06] (NQ - 375)	30/17	35.5 [23.2, 54.3] (NQ - 1663)	39/28	0.55 [0.26, 1.15] (NQ - 252)	38/10	84.9 [54.2, 133] (NQ - 1661)
7	5/0	(56.7 - 375)	1/0	(1663)	4/0	(41.0 - 252)	2/0	(1315- 1661)
≥ 4 to < 7	2/0	(5.0 - 21.1)	NA	---	4/0	(5.4 - 29.4)	1/0	715
≥ 2 to < 4	NA	----	NA	----	1/0	2.9	2/0	(385- 425)
< 2	31/30	(NQ - 0.3)	29/17	(NQ - 263)	30/28	(NQ - 1.1)	33/10	(NQ - 321)

Geometric mean [95% CI] (min – max)

NQ values imputed to ½ LLOQ (TFV: 0.2ng/mL, TFV-DP: 15.63 fmol/punch) for statistical summaries are shown as NQ in in-text table.

- a. TFV adherence categories: ≥ 35.5 ng/mL: 7 doses/week; ≥ 4.2 to < 35.5 ng/mL: ≥ 4 to < 7 doses/week; ≥ 2.5 to < 4.2 ng/mL: ≥ 2 to < 4 doses/week; \geq NQ to < 2.5 ng/mL: < 2 doses/week; Not Quantifiable (NQ): < 0.31 ng/mL.
- b. TFV-DP adherence categories: ≥ 1250 fmol/punch: 7 doses/week; ≥ 700 to < 1250 fmol/punch: ≥ 4 to < 7 doses/week; ≥ 350 to < 700 fmol/punch: ≥ 2 to < 4 doses/week; \geq NQ to < 350 fmol/punch: < 2 doses/week; Not Quantifiable (NQ): < 31.25 fmol/punch for TFV-DP (except 2 cases where NQ < 62.5 fmol/punch), NQ FTC-DP: 0.125 fmol/punch.
- c. n/imputed: indicates the total number of samples (n) and the number of samples with NQ results (imputed). NQ values were imputed to ½ LLOQ (TFV: 0.2ng/mL, TFV-DP: 15.63 fmol/punch) for statistical summaries and are shown as NQ in in-text table

HIV Drug Resistance:

At the time of the interim analysis (14-May-2020), 52 HIV incident infections had been identified: 13/3211 person years [PY] (0.40 per 100 PY) in the CAB group and 39/3193 PY (1.22 per 100 PY) in the TDF/FTC group. An additional 5 participants had Baseline infections (2 in the CAB group, 3 in the TDF/FTC group). Neither of the participants in the CAB group with Baseline infection had INSTI resistance mutations at enrollment. Five incident HIV infections occurred in participants with no recent CAB exposure. 2 had only oral CAB, 3 of those participants had at least 1 CAB injection (cases B1, B3 and B4) and none of the 5 participants had INSTI resistance mutations. The time between the last CAB injection and HIV diagnosis in these 3 cases was 849 days, 217 days, and 281 days, respectively. In the last 2 cases, HIV infection occurred during the “tail phase” after CAB injection. HIV genotyping results were obtained for 4 of the 5 participants; none of the 4 participants had INSTI resistance.

Three incident infections occurred during the oral lead-in phase. Two of these 3 participants had INSTI resistance mutations (cases C1 and C3; both tested at Week 9). The mutations detected have been previously observed with CAB therapy.

Five incident infections occurred despite on-time CAB injections. HIV genotyping results were obtained for 3 of these participants (2 had no viremic visit). The participant with the highest HIV viral load at the first viremic visit (case D4; 152,730 copies/mL) had INSTI resistance mutations; the other 2 participants did not have INSTI resistance at the first viremic visit (D3, viral load 860 copies/mL; D5, viral load 1,440 copies/mL).

Three of the 42 HIV infections in the TDF/FTC group occurred prior to study enrollment (prior to administration of study product, E40-E42). Four of the 39 participants with incident infection had prolonged periods of time between the last visit where TDF/FTC was dispensed and their first HIV positive visit (E1, E12, E20 and E31). None of these participants had NRTI resistance mutations. NRTI mutations were detected at the first viremic visit in 4 of the remaining 35 participants with incident infection (3 with M184I/V; 1 with K65R).

Patient-Reported Outcomes:

Secondary endpoints from this study help with the interpretation of safety data and provide a robust participant-centered perspective. While direct comparisons between the different modes of administration were not possible due to the study design, participant satisfaction and acceptability with injectable study product were assessed throughout the study period. Although injection site pain was more common in the CAB group, participants experienced a high level of overall satisfaction for a long-acting injectable, with dimensions such as convenience, flexibility, ease of use, and discretion being important factors.

Satisfaction with study medication was self-assessed with the SMSQs and SMSQc. In both treatment groups, overall satisfaction with injectable and oral study medication was high and consistent for the duration of the study with similar overall scores.

21. Safety results

Similar proportions of participants in both treatment groups reported at least one AE while on blinded study product (Steps 1 and 2 OBSP). Similar frequencies of non-ISR drug-related AEs were reported for both treatment groups. A greater proportion of participants in the CAB group experienced ISR events compared with participants in the TDF/FTC group. Excluding ISRs, similar proportions of participants in both treatment groups experienced at least one Grade 2 or higher AE.

Overall Summary of All OBSP Adverse Events – Steps 1 and 2 (Safety Population)

	CAB (N=2281) n (%)	TDF/FTC (N=2285) n (%)
Any AE	2174 (95)	2157 (94)
Drug-related AEs	1874 (82)	1355 (59)
Any AE, excluding ISRs	2143 (94)	2151 (94)

Drug-related AEs, excluding ISRs	1075 (47)	1134 (50)
ISR AE	1740 (76)	726 (32)
Drug-related ISR AE ^a	1724 (81) ^a	652(31) ^a
Any Grade 2 to 5 AEs	2115 (93)	2107 (92)
Drug-related Grade 2 to 5 AEs	1391 (61)	951 (42)
Grade 2 to 5 AEs, excluding ISRs	2092 (92)	2103 (92)
Drug-related Grade 2 to 5 AEs, excluding ISRs	871 (38)	900 (39)
Grade 2 to 5 ISR AEs ^a	1022 (48) ^a	139 (7) ^a
Drug-related ISR Grade 2 to 5 AEs ^a	1009 (48) ^a	121 (6) ^a
Any Grade 3 to 5 AEs	745 (33)	754 (33)
Drug-related Grade 3 to 5 AEs	131 (6)	93 (4)
Grade 3 to 5 AEs, excluding ISRs	716 (31)	754 (33)
Drug related Grade 3 to 5 AEs, excluding ISR	84 (4)	93 (4)
Grade 3 to 5 ISR AEs ^a	54 (3) ^a	0
Drug-related ISR Grade 3 to 5 AEs ^a	54 (3) ^a	0
AEs leading to discontinuation of study drug	135 (6)	91 (4)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study drug	67 (3)	24 (1)
Any SAE	109 (5)	104 (5)
Drug-related SAEs	4 (<1)	3 (<1)
Fatal SAEs	4 (<1)	6 (<1)
Drug-related fatal SAEs	0	1 (<1) ^b

NOTE: One additional death occurred during Step 3 (stab wound in the TDF/FTC group).

a. N in this category is the number of participants who received at least one injection of study drug (Injection Safety Population) in Step 2 only (CAB: N=2117, TDF/FTC: N=2081).

b. PT: cardiac disorder

The primary safety endpoint analyses included Grade 2 or higher clinical AEs and laboratory AEs during Steps 1 and 2. During Steps 1 and 2 OBSP, most participants experienced events that were Grade 2 or higher (93% of participants in the CAB group and 92% of participants in the TDF/FTC group). The most common AEs (in >10% participants) were creatinine renal clearance decreased (less frequent in the CAB group), injection site pain (more frequent in the CAB group), blood creatine phosphokinase increased, blood creatinine increased, nasopharyngitis, lipase increased, and anal chlamydia infection.

Primary Analysis of Grade 2 or Higher Adverse Events (Clinical and Laboratory Abnormalities) that Occurred in at Least 5% Participants in Either Treatment Group - Steps 1 and 2 OBSP (Safety Population)

Preferred Term	CAB (N=2281) n (%)	TDF/FTC (N=2285) n (%)
Number of participants with any event Grade 2 or higher	2115 (93)	2107 (92)
Creatinine renal clearance decreased	1576 (69)	1661 (73)
Injection site pain	1007 (44)	135 (6)
Blood creatine phosphokinase increased	481 (21)	467 (20)
Blood creatinine increased	376 (16)	424 (19)
Nasopharyngitis	294 (13)	271 (12)
Lipase increased	248 (11)	259 (11)
Anal chlamydia infection	239 (10)	256 (11)
Headache	202 (9)	193 (8)
Blood glucose increased	198 (9)	121 (5)
Proctitis gonococcal	192 (8)	213 (9)
Aspartate aminotransferase increased	183 (8)	196 (9)
Syphilis	182 (8)	191 (8)
Upper respiratory tract infection	176 (8)	169 (7)
Alanine aminotransferase increased	155 (7)	191 (8)
Amylase increased	147 (6)	167 (7)
Pyrexia	122 (5)	61 (3)
Diarrhoea	108 (5)	116 (5)
Pharyngitis	105 (5)	88 (4)
Blood glucose decreased	95 (4)	102 (4)
Blood phosphorus decreased	88 (4)	108 (5)
Blood bilirubin increased	86 (4)	107 (5)

Note: Decreasing frequency from the CAB group

Most of the participants in the CAB group who experienced AEs that were considered by the investigator to be drug-related had ISRs. The individual drug-related event reported by the highest

proportion of participants was creatinine renal clearance decreased in the TDF/FTC group (32% participants and 29% participants in the CAB group) and injection site pain in the CAB group (74% participants in the CAB group and 27% in the TDF/FTC group).

A total of 10 participants (4 [$<1\%$] in the CAB group and 6 [$<1\%$] in the TDF/FTC group) died during Steps 1 and 2 OBSP, of which 1 in the TDF/FTC group (preferred term of cardiac disorder) was considered to be drug-related by the investigator. The majority of the deaths were traumatic events (CAB: PTs of gun shot wound, asphyxia, traumatic haemorrhage; TDF/FTC: PTs of stab wound in 2 participants, multiple injuries, injury, cerebral haemorrhage) and one participant in each group experienced cardiovascular events (CAB: PT of cardiopulmonary failure (in the setting of presumed methamphetamine overdose); TDF/FTC: PT of cardiac disorder). One additional death occurred during Step 3 (PT of stab wound) in the TDF/FTC group.

The rate of AEs leading to discontinuation of study drug, SAEs and deaths were low across both treatment groups. The proportion of participants with SAEs leading to discontinuation of study drug was low in both treatment groups. Overall, with the exception of ISRs in the CAB treatment group, no trends were noted across the treatment groups.

As expected with parenteral dosage forms, ISRs were frequently reported during the Injection Phase. The incidence and severity decreased over time. ISRs were reported more frequently in the CAB group as compared to the TDF/FTC group. Most were Grade 1 and 2 and considered related to study drug by the investigator, but none were reported as serious. A total of 47 (2%) participants in the CAB group had ISRs that led to discontinuation of study drug.

The number of participants experiencing Hepatotoxicity AESI were balanced across both treatment groups (8 in CAB and 8 in TDF/FTC). None were considered drug-related or serious.

There were no adverse liver findings that raised additional safety concern. Of the 78 participants with liver-related study product discontinuations, 14 participants receiving CAB were assessed by the HHAC as 'probable' DILI (n=5) or 'possible' DILI (n=9). Fifteen participants receiving TDF/FTC were assessed by the HHAC as 'probable' DILI (n=2) or 'possible' DILI (n=13).

The proportion of participants with neuropsychiatric events were similar across the treatment groups. Neuropsychiatric AESIs occurring in $>1\%$ participants were Sleep Disorder AESIs (CAB group: 10% and TDF/FTC group: 11%), Depression AESIs (5% in both groups), and Anxiety AESI

	<p>(4% in both groups). All other Neuropsychiatric AESIs occurred in $\leq 1\%$ participants.</p> <p>Review of AESI of seizures and seizure-like events and PTs of rhabdomyolysis and pancreatitis and assessment of kidney function did not identify imbalances in the number or proportion of participants with these AESIs. There was no clinically relevant impact of CAB on creatinine or creatinine clearance laboratory values.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p><u>Efficacy</u></p> <p>The efficacy data from HPTN 083 demonstrate a clinically meaningful and statistically significant effect on the prevention of incident HIV infections in MSM and TGW:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The PrEP regimen containing CAB LA dosed every 2 months is superior ($p=0.0005$) to daily oral TDF/FTC in preventing acquisition of HIV-1 infection in at-risk MSM and TGW. • Of 52 incident HIV infections occurring in Steps 1 and 2, 13 occurred in the CAB group (incidence rate of 0.40 per 100 PY) and 39 occurred in the TDF/FTC group (incidence rate of 1.22 per 100 PY). • After adjusting for potential bias due to early termination of the study, the primary analysis demonstrated a 66.0% reduction in the risk of acquiring HIV-1 for the CAB group relative to the TDF/FTC group. The strong treatment effect observed in the primary analysis is consistent with strong protection against HIV-1 acquisition with the use of CAB LA. • The relative rates of HIV-1 acquisition in Step 2 were consistent with the overall observed treatment effect in Steps 1 and 2, demonstrating fewer incident HIV-1 infections in the CAB group compared with the TDF/FTC group. • For the Injection Step 2 Efficacy population with OBSP censoring, there was an 83.6% reduction in the incidence of HIV-1 infections for the CAB group relative to the TDF/FTC group. • The overall rate of HIV acquisition in all subgroups analyzed, including key subgroups (TGW, age <30 years, and US African-American MSM and TGW), was consistent with the overall observed treatment effect, demonstrating, for all subgroups, a lower rate of incident HIV-1 infections in participants randomized to the CAB group compared with those randomized to the TDF/FTC group.

Safety

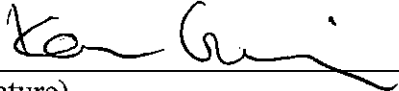
- The CAB PrEP regimen was generally well tolerated with similar frequencies of AEs compared with the TDF/FTC group with the exception of a higher frequency of ISRs in the CAB group.
- SAEs were reported with a similar frequency in both groups, including drug-related SAEs.
- When ISRs were excluded, AEs, Grade 2-5 AEs, drug-related AEs, and AEs leading to discontinuation of study drug were reported with similar reporting frequencies across both CAB and TDF/FTC groups.
- Overall, CAB injections were well tolerated. ISRs were generally mild (Grade 1-2) and of short duration and resulted in few study drug discontinuations.
- There was a higher frequency of pyrexia in the CAB group compared to the TDF/FTC group in this study.
- Overall, <1% in both treatment groups (CAB: 21 participants; TDF/FTC: 5 participants) experienced drug-related AE of myalgia. The majority of the drug related events in the CAB group occurred on the same day or shortly after AEs of injection site pain.
- No SAEs of DILI were reported in either group. Of the liver related study product discontinuations assessed by the HHAC, comparable numbers of these events were assessed as probable or possible DILI across treatment groups.
- Of the HSR AESIs none were serious in either group. No HSR AESI were assessed as related by the investigator in the CAB group and one was assessed as related in the TDF/FTC group.
- Overall, the proportion of participants who experienced Rash AESI including drug related events and events leading to study medication discontinuation was low, and were mostly Grade 1 or 2 in intensity.
- Increase in median weight from Baseline was noted to occur in both treatment groups at week 153, CAB:2.9 (-0.2, 7.5) kg and TDF/FTC: 0.7(-2.0,6.4) kg. The median weight gain was consistent throughout the CAB administration period and occurred after the second year of TDF/FTC administration.

- A comparable proportion of participants across treatment groups reported neuropsychiatric events including Depression AESI (5%), Anxiety AESI (4%) insomnia PT (6%), abnormal dreams PT (3%) and suicidal ideation (<1%) and suicidal attempt (<1%) in HPTN 083. This observation is consistent with reporting of neuropsychiatric AEs of depression, suicidal ideation and attempt, insomnia and anxiety in the placebo groups of the TDF/FTC pivotal PrEP studies.
- Although the AE of blood glucose increased was reported in a higher proportion of participants in the CAB group, corresponding lab values do not suggest a trend for hyperglycemia. Furthermore, AE reporting of other relevant terms do not suggest a trend for hyperglycemia or diabetes.
- Review of AESI of seizures and seizure-like events and PTs of rhabdomyolysis and pancreatitis and assessment of kidney function did not identify imbalances in the number or proportion of participants with these AESIs. There was no clinically relevant impact of CAB on creatinine or creatinine clearance laboratory values.
- Overall, CAB PrEP was generally well tolerated by participants in this study.

Pharmacokinetics

- CAB LA Q8W delivers target plasma CAB concentrations predicted to provide protection against HIV infection with a seroconversion rate of 0.27%/100PY occurring during the injection phase of the study.
- No clinically relevant differences in plasma CAB concentrations were observed between MSM, TGW ± hormone use, participants <25 years of age, or by region in a subset of samples from pre-selected participants.
- 37 of 39 incident cases of seroconversion in the TDF/FTC group can be explained by low adherence based on plasma TFV and intraerythrocytic TFV-DP concentrations
- Overall adherence in the TDF/FTC group was higher than anticipated (84% ≥4 doses/week based on plasma TFV and 73% ≥4 doses/week based on intraerythrocytic TFV-DP concentrations)

HIV Drug Resistance

	<ul style="list-style-type: none"> • Neither of 2 participants on CAB who were infected prior to enrollment had INSTI resistance mutations at the first viremic visit. • None of the 5 participants who were infected after a long hiatus from CAB had INSTI resistance mutations. • Two of the 3 participants who were infected during the oral lead-in had INSTI resistance mutations at the first viremic visit. • One of the 5 participants who were infected despite regular CAB injections had INSTI resistance mutations at the first viremic visit. Two of these 5 participants did not have a viremic visit and were not assessed for resistance. • Four of the 39 participants with incident infection in the TDF/FTC group had NRTI resistance mutations. Three of the 4 also had NNRTI resistance mutations, which likely reflects transmitted drug resistance. <p><u>Patient-Reported Outcomes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • While injection site pain was more common in the CAB group, participants experienced a high level of overall satisfaction for a long-acting injectable, with dimensions such as convenience, flexibility, ease of use, and discretion being important factors. • Satisfaction with the study medication was self-assessed with the SMSQs and SMSQc. In both treatment groups, overall satisfaction with the study medication was high and remained consistent for the duration of the study.
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 - 28
Випробування ID-201738

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	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту 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 Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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	Подвійне сліпе дослідження безпеки та ефективності ін'єкційного каботегравіру порівняно з щоденним пероральним прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату/емтрицитабіну (TDF/FTC) для доконтактної профілактики у ВІЛ-інфікованих цис-гендерних чоловіків та трансгендерних жінок, які мають секс з чоловіками, фаза ІІ/ІІІ, дослідження 201738
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2b/3
7. Період клінічного випробування	з [19 грудня 2016] – [14 травня 2020]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США, Перу, Бразилія, Аргентина, Таїланд, В'єтнам і Південна Африка
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 5000 Фактично: 4570
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ серед учасників, рандомізованих на пероральний каботегравір (СAB)/каботегравір тривалої дії (СAB) (перорально та ін'єкційно) та пероральний тенофовіру дизопроксилу фумарат/емтрицитабін (TDF/FTC) (Етапи 1 та 2).

- Порівняти безпеку пероральних CAB/CAB LA та пероральних TDF/FTC (кроки 1 та 2).

Вторинні:

- Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію серед учасників, які отримували ін'єкції CAB LA та пероральний прийом TDF/FTC на етапі 2 (кожен етап окремо та всі етапи в сукупності).
- Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ серед учасників, які отримували ін'єкції CAB LA та пероральний прийом TDF/FTC (кроки 1, 2 та 3 разом).
- Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ серед учасників, які отримували ін'єкції CAB LA та пероральний прийом TDF/FTC (тільки Крок 3, описовий).
- Оцінити зміну ризику інфікування ВІЛ між стратегіями CAB та пероральної терапії (Група дослідження А та Група дослідження В) у міру переходу учасників від Етапу 2 до Етапу 3.
- Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію серед підгруп учасників, які отримували пероральний CAB/CAB LA та пероральний TDF/FTC, за регіоном, віком, расою, етнічною приналежністю, базовим ризиком та гендерною ідентичністю.
- Порівняти зміни функції нирок, печінки та мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) серед учасників, які приймали перорально CAB/CAB LA порівняно з пероральними TDF/FTC.
- Оцінити та порівняти рівень медикаментозної резистентності ВІЛ серед учасників, які набули ВІЛ-інфекцію під час дослідження, серед учасників, які отримували пероральні CAB/CAB LA, та учасників, які отримували пероральні TDF/FTC.
- Щоб порівняти прийнятність і переваги для CAB LA проти перорального TDF/FTC.
- Порівняти зміни ваги, артеріального тиску, пульсу, рівня глюкози натще та ліпідів натще серед учасників, які приймали пероральний CAB/CAB LA та пероральний TDF/FTC.

11. Дизайн клінічного випробування

Це було багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване (1: 1), контрольоване дослідження 2b/3 фази за участю ВІЛ-інфікованих цисгендерних чоловіків і трансгендерних жінок, які практикують секс із чоловіками (MSM і TGW), з контролем неповноцінності.

Через несподівано розподілені терміни початку дослідження на сайтах-учасницях, загальний термін дослідження, за прогнозами, становитиме 7,5 років, за відсутності дострокового припинення.

Для кожного учасника було отримано інформовану згоду перед початком будь-яких процедур дослідження, включаючи будь-які скринінгові оцінки. Процедури скринінгу могли проводитися

протягом 1 або більше візитів. Зарахування повинно відбутися протягом 45 днів з моменту забору зразків (за винятком визначення вірусного навантаження ВІЛ, яке повинно бути зібрано та отримано протягом 14 днів з моменту зарахування) для проведення клінічної та лабораторної оцінки та процедур.

Відповідні учасники були рандомізовані 1: 1 в 1 з 2 груп і проходили наступні етапи (активні препарати виділені жирним шрифтом):

Етап 1:

Група дослідження А - щоденний пероральний прийом САВ (таблетки по 30 мг) та перорального плацебо TDF/FTC протягом 5 тижнів*

*Примітка: Врахувати будь-які затримки з поверненням результатів тестування 4-го тижня.

Група дослідження В - щоденний пероральний прийом TDF/FTC (300 мг/200 мг комбінованих таблеток з фіксованою концентрацією) та пероральний прийом плацебо САВ протягом 5 тижнів

Учасник, який інфікувався ВІЛ під час Етапу 1 дослідження, назавжди припинив прийом досліджуваного препарату, був виключений з дослідження та направлений для отримання допомоги у зв'язку з ВІЛ-інфекцією.

Етап 2:

Група дослідження А - САВ LA (600 мг у вигляді одноразової внутрішньом'язової [ІМ] ін'єкції у 2 точках з інтервалом у 4 тижні та кожні 8 тижнів після цього) та щоденний пероральний прийом плацебо TDF/FTC до 153-го тижня.

Група дослідження В – щоденний пероральний прийом TDF/FTC (комбіновані таблетки з фіксованою дозою 300/200 мг) та (ІМ) плацебо у два моменти часу з інтервалом у 4 тижні та кожні 8 тижнів після цього (ідентичний об'єм, що й активний ін'єкційний продукт у групі А) до 153-го тижня

Учасники, які інфікувалися ВІЛ під час 2-го етапу дослідження, назавжди припинили прийом досліджуваного препарату, були направлені на негайне призначення супресивної антиретровірусної терапії (ART) і спостерігалися з шоквартальними інтервалами протягом 52 тижнів після останньої ін'єкції до встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції з метою перевірки параметрів безпеки, а також кількості CD4-клітин і вірусного навантаження ВІЛ-інфекції. Через 52 тижні вони були виведені з

	<p>дослідження і переведені на безперервне лікування ВІЛ-інфекції.</p> <p>Етап 3: Обидві групи дослідження: Відкрите щоденне пероральне застосування TDF/FTC було запропоновано на 153-му тижні (останній день Етапу 2)/день 0 (перший день Етапу 3) і тривало протягом 48 тижнів.</p> <p>Примітка: Кожному учаснику, який отримав принаймні одну ін'єкцію і припинив ін'єкції до 153-го тижня, було запропоновано відкрити етикетку TDF/FTC протягом 48 тижнів за умови відсутності клінічних протипоказань. Для цілей цього звіту цей етап визначається як Ранній етап 3.</p> <p>Всі учасники були переведені до місцевих послуг з профілактики ВІЛ, включаючи послуги з PrEP, якщо такі були доступні, наприкінці їхньої участі в дослідженні, або якщо вони перейшли на щорічні візити в рамках Етапу 1 або Етапу 2, або якщо на розсуд лікаря первинної медичної допомоги вони перейшли до Кроку 3, перебуваючи в дослідженні, але не в TDF/FTC, що надаються в рамках дослідження. Це дослідження триває на фазі відкритого розширення.</p>											
12. Основні критерії включення	<p>Основними критеріями включення були MSM та TGW, які мають високий ризик інфікування ВІЛ статевим шляхом, віком від 18 років. Учасники повинні мати добрий стан здоров'я, про що свідчать: нереактивні/негативні результати тесту на ВІЛ, гемоглобін >11 г/дл, абсолютна кількість нейтрофілів >750 клітин/мм³, кількість тромбоцитів ≥100 000/мм³, розрахунковий кліренс креатиніну ≥60 мл/хв, рівень аланінамінотрансферази <2 рази вище верхньої межі норми (ULN), рівень загального білірубину <2. у 5 разів вище ULN, аналіз на антитіла до гепатиту С, негативний результат на поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), відсутність лабораторних відхилень 3-го ступеня або вище за будь-якими лабораторними тестами, отриманими під час скринінгу.</p>											
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="857 1050 1216 1086">Досліджуваний препарат</th> <th data-bbox="1216 1050 1637 1086">Форма випуску та спосіб застосування</th> <th data-bbox="1637 1050 2123 1086">Номери серій досліджуваного препарату</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="857 1086 1216 1326">CAB для перорального прийому</td> <td data-bbox="1216 1086 1637 1326">Таблетки по 30 мг Для перорального прийому</td> <td data-bbox="1637 1086 2123 1326">152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112</td> </tr> <tr> <td data-bbox="857 1326 1216 1505">CAB LA</td> <td data-bbox="1216 1326 1637 1505">200 мг/мл Ін'єкційна суспензія</td> <td data-bbox="1637 1326 2123 1505">162399211 172405016 172406339 182408708</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма випуску та спосіб застосування	Номери серій досліджуваного препарату	CAB для перорального прийому	Таблетки по 30 мг Для перорального прийому	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112	CAB LA	200 мг/мл Ін'єкційна суспензія	162399211 172405016 172406339 182408708		
Досліджуваний препарат	Форма випуску та спосіб застосування	Номери серій досліджуваного препарату										
CAB для перорального прийому	Таблетки по 30 мг Для перорального прийому	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112										
CAB LA	200 мг/мл Ін'єкційна суспензія	162399211 172405016 172406339 182408708										

			182409426 182409428 182411866 182412072 192412972 192413638 192413788 192414030 192414382 192414385 172405016 192413267 192413788 202418025
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат	Форма випуску та спосіб застосування	Номери серій досліджуваного препарату
	Плацебо, що відповідає таблетованому САВ для перорального прийому	Плацебо, що відповідає таблетованому САВ для перорального прийому	172402358 182412417
	Плацебо САВ, суспензія для ін'єкцій	Інтрапіідна 20% жирова емульсія	Не застосовується
	TDF/FTC Перорально	Таблетка TDF 300 мг/FTC 200 мг Перорально	H396963 H415879 H442639 V1601B1 V1603B1 V1605B1 V1702B1 V1704B1 V1712B1 V1713B1 V1718B1 V1803B1 V1804B1 5521603 6133703 6333304 VCCS VSSC
	Плацебо, що відповідає таблетованому TDF/FTC для перорального прийому	Плацебо, що відповідає таблетованому TDF/FTC для перорального прийому	V1602B1 V1604B1 V1606B1 V1609B1 V1707B1

			V1710B1 V1716B1 V1717B1 V1801B1 V1802B1
15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати: Інформація про заборонені та застережні супутні препарати була представлена в Посібнику з SSP.</p> <p>Усі супутні ліки/препарати (рецептурні та безрецептурні), включаючи альтернативні/додаткові ліки/препарати (наприклад, трави, вітаміни тощо), які приймалися протягом 30 днів до реєстрації та в будь-який час після цього під час участі в дослідженні, реєструвалися в карті учасника дослідження та у формах звіту про випадок дослідження (CRF). Дані про вживання алкоголю та рекреаційних або вуличних наркотиків, про які учасники повідомляли під час дослідження, збиралися за допомогою комп'ютерного самоопитування (CASI) та включалися до бази даних дослідження.</p>		
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кінцева точка ефективності: Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапах 1 та 2 <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапі 2 • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапах 1, 2, та 3 <ul style="list-style-type: none"> • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапі 3 • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапах 2 та 3 • Функція нирок за показниками: зміни від початкового рівня креатиніну та кліренсу 		

	<p>креатиніну</p> <ul style="list-style-type: none"> • Функція печінки за показниками: зміни порівняно з вихідним рівнем та ІР печінки 3 або 4 ступеня (лабораторна оцінка аланінамінотрансферази [ALT], аспаратамінотрансферази [AST], загального білірубіну [Tbili], креатинфосфокінази [CPK] або клінічна оцінка жовтяниці/цирозу печінки) • Мінеральна щільність кісткової тканини (підгрупа дексаскану [DXA]), виміряна за допомогою: Зміни Z-рахунку порівняно з базовим рівнем та критеріями DXA для остеопенії та остеопорузу • Мутації резистентності до досліджуваних препаратів (включаючи, але не обмежуючись K65R, M184V/L, Q148R) серед сероконверторів • Оцінки за шкалою прийнятності • Вага, артеріальний тиск, пульс, рівень глюкози та ліпідів натщесерце 						
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кінцева точка безпеки: Клінічні та лабораторні небажані явища 2 ступеня або вище 						
18. Статистичні методи	<p>Планувалося, що розмір вибірки становитиме 5000 учасників, щоб продемонструвати відсутність неповноцінності для первинної кінцевої точки.</p> <p>Популяції для аналізу перераховані нижче.</p> <table border="1" data-bbox="862 1005 2132 1517"> <thead> <tr> <th data-bbox="862 1005 1258 1069">Популяція</th> <th data-bbox="1258 1005 2132 1069">Визначення / Критерії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="862 1069 1258 1141">ITT</td> <td data-bbox="1258 1069 2132 1141"> <ul style="list-style-type: none"> • Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="862 1141 1258 1517">mITT</td> <td data-bbox="1258 1141 2132 1517"> <ul style="list-style-type: none"> • Популяція ITT, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації. <p>Період аналізу: Дані первинного аналізу включали час дослідження до завершення фази сліпого ін'єкційного спостереження (тобто 153-й тиждень або перехід до Етапу 3 дослідження, або кінець сліпої фази дослідження, залежно від того, що відбулося раніше).</p> <p>Згідно з принципом ITT, події, пов'язані з людським часом і кінцевою точкою, включалися в первинний аналіз незалежно від того, чи продовжували учасники приймати сліпий досліджуваний препарат, в тому</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Популяція	Визначення / Критерії	ITT	<ul style="list-style-type: none"> • Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином. 	mITT	<ul style="list-style-type: none"> • Популяція ITT, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації. <p>Період аналізу: Дані первинного аналізу включали час дослідження до завершення фази сліпого ін'єкційного спостереження (тобто 153-й тиждень або перехід до Етапу 3 дослідження, або кінець сліпої фази дослідження, залежно від того, що відбулося раніше).</p> <p>Згідно з принципом ITT, події, пов'язані з людським часом і кінцевою точкою, включалися в первинний аналіз незалежно від того, чи продовжували учасники приймати сліпий досліджуваний препарат, в тому</p>
Популяція	Визначення / Критерії						
ITT	<ul style="list-style-type: none"> • Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином. 						
mITT	<ul style="list-style-type: none"> • Популяція ITT, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації. <p>Період аналізу: Дані первинного аналізу включали час дослідження до завершення фази сліпого ін'єкційного спостереження (тобто 153-й тиждень або перехід до Етапу 3 дослідження, або кінець сліпої фази дослідження, залежно від того, що відбулося раніше).</p> <p>Згідно з принципом ITT, події, пов'язані з людським часом і кінцевою точкою, включалися в первинний аналіз незалежно від того, чи продовжували учасники приймати сліпий досліджуваний препарат, в тому</p>						

		числі, коли учасники достроково переходили на відкритий препарат TDF/FTC (Етап 3).
	PP	<ul style="list-style-type: none"> Популяція mITT не включає всіх учасників з порушеннями протоколу, які були визнані такими, що виключаються з популяції за протоколом.
	Ін'єкція (Етап 2) Ефективна популяція	<ul style="list-style-type: none"> Популяція mITT, яка отримала принаймні одну ін'єкцію і була неінфікована на момент першої ін'єкції. <p>Період аналізу: Час спостереження включав час дослідження первинного аналізу з моменту першої ін'єкції до завершення фази сліпих ін'єкцій спостереження дослідження.</p>
	Етап 3 Популяція	Усі учасники mITT, які не були інфіковані на початку Етапу 3 (тобто, на Тижні 153/перехід до Етапу 3 в рамках всього дослідження).
	Безпечна популяція (первинний аналіз)	<p>Всі учасники ITT, які отримували будь-які пероральні або ін'єкційні препарати. Повідомлялося про всі події з безпеки, що виникали під час дослідження.</p> <p>Етап 1 включав усі PR, що виникли до дати першої ін'єкції або через 120 днів після рандомізації, залежно від того, що сталося раніше.</p>
	Ін'єкції (Етап 2) Безпека популяції	<p>Всі учасники групи безпеки, які отримали принаймні одну ін'єкцію.</p> <p>Безпека 2-го етапу включала всі PR, що виникли від дати першої ін'єкції до 48 тижнів після останньої ін'єкції.</p>
	Поздовжня концентрація популяції PK CAB	<p>Поздовжня оцінка PK CAB в групі CAB була проведена приблизно у 200 учасників, які отримували всі ін'єкції до 57-го тижня, відібраних за таким регіональним розподілом</p> <ul style="list-style-type: none"> 5% американських учасників з яких Неафроамериканці (10 учасників) 5% американських учасників з яких афроамериканські (10 учасників) 40% Азія (80 учасниць; 50% TGW, які використовують гендерно-підтверджуючу гормональну терапію/перехресну гормональну

		<p>терапію)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40% Латинська Америка (80 учасниць, 50% TGW, які використовують гендерно-підтверджуючу гормональну терапію/перехресну статеву гормональну терапію) • 10% Африка (20 учасників) <p>Ця популяція була використана для складання переліку концентрацій CAB і для розширення популяції, представленої в глобальному моделюванні CAB-LA PK.</p>	
	Популяція прихильності до лікування TDF/FTC	Когорта з приблизно 400 учасників, випадково відібраних на базовому рівні з групи дослідження пероральних препаратів TDF/FTC.	
	Сероперетворювачі	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Первинна популяція сероконвертерів</i> - всі учасники ІТТ, які не були ВІЛ-інфіковані на момент рандомізації та набули ВІЛ-інфекцію під час первинного аналітичного спостереження. • <i>Популяція сероконвертерів</i> - всі учасники ІТТ, які були визначені як ВІЛ-інфіковані під час рандомізації. 	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Демографічні характеристики в цілому були схожими між групами лікування. Заздалегідь визначені цілі рекрутингу цього дослідження полягали в тому, щоб залучити більшість учасників у віці 30 років або молодше, а також забезпечити, щоб щонайменше 50% респондентів у США були чорношкірими MSM-учасниками. Дослідження також мало на меті залучити щонайменше 10% TGW. Більшість учасників (67%) у загальній популяції дослідження були віком до <30 років. Більшість учасників були білими, американськими індіанцями або корінними жителями Аляски (американські індіанці або корінні жителі Аляски визначалися як особи, що мають походження від будь-якого з первісних народів Північної та Південної Америки [включаючи Центральну Америку]) або чорношкірими, причому кожна расова категорія становила приблизно одну третину від загальної кількості учасників дослідження. З 1697 (49,4%) американських учасників мІТТ було 839 чорношкірих або змішаної раси. Дванадцять відсотків зареєстрованих учасників були представниками TGW. Як свідчать результати SexPro, це була група високого ризику: 68% населення мали ≤ 16 балів.</p> <p>Демографічні дані учасників (рандомізована популяція)</p>		
	Демографічна характеристика	CAB (N=2283)	TDF/FTC (N=2287)

Вік (років), n		
Середнє значення (SD)	28,0 (8,17)	28,2 (8,14)
Медіана	26,0	26,0
Мінімум	18	18
Максимум	69	69
Вікова група (років), n(%)		
18–24	931 (41)	915 (40)
25–34	940 (41)	931 (41)
35–44	285 (12)	313 (14)
45–54	103 (5)	109 (5)
55–60	19 (<1)	17 (<1)
>60	5 (<1)	2 (<1)
< 30 років	1572 (69)	1510 (66)
≥30 років	711 (31)	777 (34)
Когорта, n (%)		
MSM	2014 (88)	1982 (87)
TGW ^a	266 (12)	304 (13)
Відмовилися відповідати	3 (<1)	1 (<1)
Раса, n (%)		
Європеїдна раса	618 (27)	649 (28)
Американські індіанці або аборигени Аляски	616 (27)	600 (26)
Чорношкірі або афро- американці	565 (25)	569 (25)
Азіатська раса	417 (18)	406 (18)
Змішана раса	49 (2)	54 (2)
Корінні жителі Гавайських або інших островів Тихого океану	5 (<1)	2 (<1)
Невідомо	13 (<1)	7 (<1)
Етнічна приналежність, n (%)		
Латиноамериканці або латиноамериканці	1043 (46)	1067 (47)
Не Латиноамериканці або латиноамериканці	1240 (54)	1219 (53)
не повідомлялось	0	1 (<1)
Оцінка SexPro ^b , n (%)		
n	1830	1836
≤16	1555 (68)	1571 (69)
BMI (кг/м ²)		
n	2277	2283

Середнє значення (SD)	25,48 (5,594)	25,38 (5,400)
Медіана	24,40	24,50
Мінімум	14,7	14,3
Максимум	91,0	67,4
BMI <30 мг/кг	1904 (83)	1939 (85)
BMI ≥30 мг/кг	373 (16)	344 (15)
<p>a. До когорти TGW увійшли учасники, які на початковому етапі самоідентифікували себе як жінки, трансгендерні жінки, гендерні квір, гендерний варіант, гендерно неконформні або гендерно флюїдні.</p> <p>b. Американський індіанець або корінний житель Аляски визначався як особа, що походить від будь-якого з первісних народів Північної та Південної Америки (включаючи Центральну Америку).</p> <p>c. Показники SexPro Score збиралися тільки в Північній і Південній Америці. SexPro - це веб-інструмент для оцінки індивідуального рівня ризику інфікування ВІЛ. Бали можуть варіюватися від 1 (найвищий ризик) до 20 (найнижчий ризик), при цьому 16 балів вказує на високий ризик інфікування ВІЛ.</p>		

20. Результати ефективності

Первинний аналіз ефективності показав, що схема PrEP, яка містила CAB LA у дозі кожні 2 місяці, була кращою ($p=0,0005$), ніж щоденний пероральний прийом TDF/FTC, у запобіганні інфікуванню ВІЛ-1, виходячи з рівня інфікування ВІЛ-1 на етапах 1 та 2. Верхня межа 95% довірчого інтервалу (CI) не включала як межу неперевищення 1,23, так і межу переваги 1, що свідчить про перевагу схеми CAB над схемою TDF/FTC для профілактики інфікування ВІЛ. Відношення ризиків 0,340 (95% CI: 0,18, 0,62) в аналізі, скоригованому на упередженість, свідчить про зниження на 66,0% рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію серед учасників, рандомізованих для отримання CAB, порівняно з учасниками, рандомізованими для отримання TDF/FTC.

Відповідно до результатів первинного аналізу ефективності, допоміжний аналіз з цензурою OBSP (на сліпому досліджуваному продукті) продемонстрував, що лікування за схемою CAB було кращим ($p=0,0008$), ніж лікування за схемою TDF/FTC для запобіганню ВІЛ на етапі 2. Відношення ризиків 0,164 (95% CI: 0,06, 0,47) у цьому аналізі вказує на зниження рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію на 83,6% у групі CAB порівняно з групою TDF/FTC, в той час як учасники залишалися на сліпому ін'єкційному досліджуваному препараті.

Короткий опис моделі регресії пропорційних ризиків Кокса для часу до інфікування

	CAB	TDF/FTC	Відношення ризиків (95% CI) ^a	Перевага р-значення	Значення р не меншої ефективності
Популяція mITT (Етапи 1 і 2)					
n	2280	2281			
Кількість інфікованих	13	39	Регресія Кокса		

учасників			0,328 ^a (0,18, 0,61)	0,0005	<0,0001
			З поправкою на зсув, з поправкою на ранню зупинку:		
			0,340(0,18, 0,62)	0,0005	<0,0001
Пацієнт-років	3211	3193			
Рівень захворюваності (на 100 людино-років [PY])	0,40	1,22			
95% СІ для показника захворюваності (на 100 PY)	0,22, 0,69	0,87, 1,67			
Популяція ефективності етапу 2 ін'єкції (на продукті сліпого дослідження)					
n	2109	2069			
Кількість інфікованих учасників	4	24	0,164 ^a (0,06, 0,47)	0,0008	
Пацієнт-років	2459	2445			
Рівень захворюваності (на 100 PY)	0,16	0,98			
95% СІ для показника захворюваності (на 100 PY)	0,04, 0,42	0,63, 1,46			

Примітки:

Відношення ризиків <1,0 вказує на нижчий ризик на САВ порівняно з TDF/FTC.

Значення р-величин є двосторонніми.

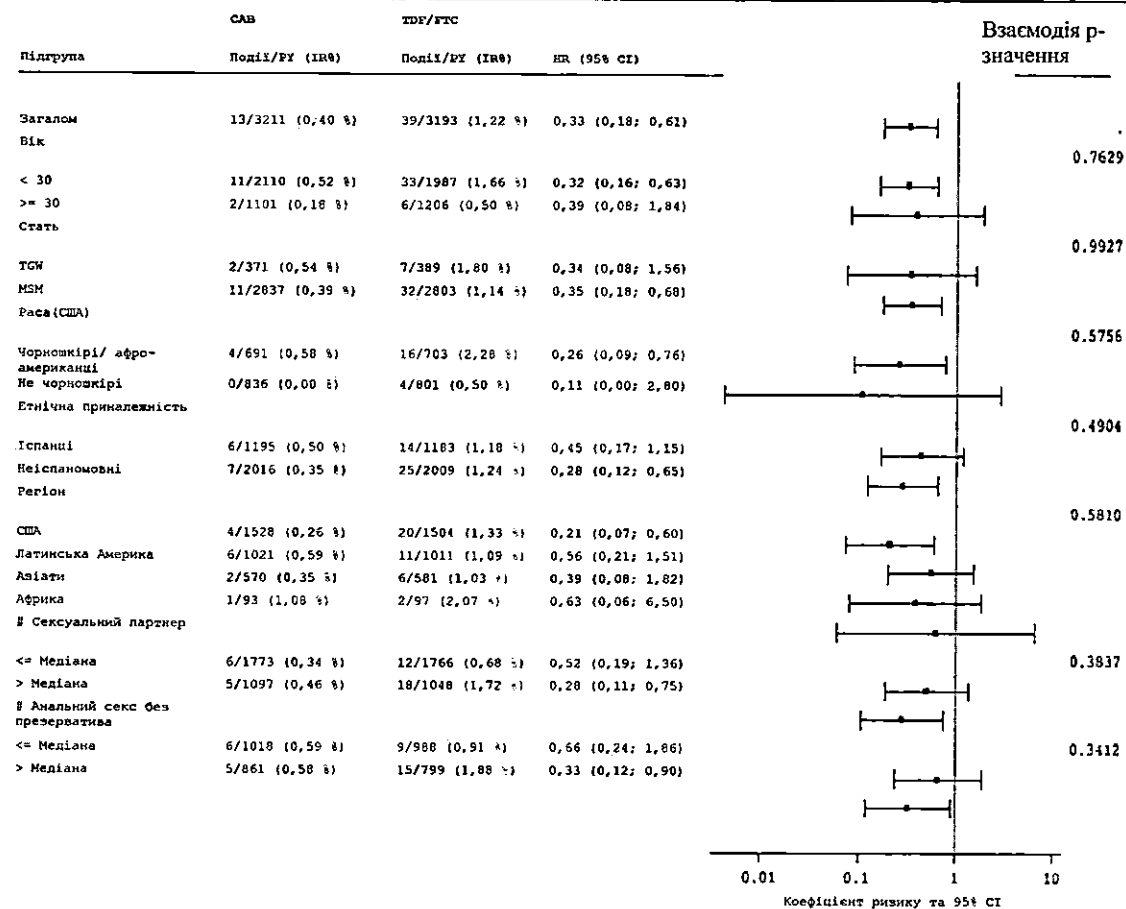
Дослідження було зупинено на підставі порушення першої проміжної межі зупинки ($z = -4,00$, р-значення = 0,000063), яка була отримана на основі дизайну О'Брайена-Флемінга з трьома запланованими проміжними аналізами плюс один фінальний аналіз.

- Коефіцієнт небезпеки базується на моделі пропорційної небезпеки Кокса, стратифікованої за регіонами.
- Відношення ризиків, скориговане на зміщення, СІ та р-значення враховують дизайн групового послідовного дослідження та час ранньої зупинки. Скоригована точкова оцінка є медіанною незміщеною оцінкою (MUE), а довірчий інтервал та р-значення базуються на оцінці максимальної правдоподібності (MLE), яка впорядковує простір вибірки.
- 95% СІ для показника захворюваності розраховується за допомогою точного методу Пуассона.

Результати аналізу всіх підгруп, включаючи ключові підгрупи (TGW, вік <30 років,

афроамериканські MSM та TGW), узгоджувалися із загальним порівняльним аналізом. Як показано на лісовій діаграмі, для кожної з проаналізованих підгруп спостерігався нижчий рівень інфікування ВІЛ-1 серед учасників, рандомізованих до групи САБ, порівняно з учасниками, рандомізованими до групи TDF/FTC.

Forest Plot з Hazard Ratio при Randomization Group та Subgroups для Етапу 1 та 2 (mITT Популяція)



Примітки: Відношення ризиків генеруються з окремих моделей пропорційних ризиків Кокса для кожної підгрупи з єдиною коваріантною ознакою групи дослідження, стратифікованих за регіонами (за винятком підгруп за расовою приналежністю та регіонами США). Значення р для підгруп є критерієм типу III для умови взаємодії в моделі пропорційних ризиків Кокса з групою дослідження, підгрупою та їхньою взаємодією.

Статевий партнер = Включає 4119 (90%) учасників, які відповіли на початку дослідження про кількість статевих партнерів-чоловіків та/або трансгендерних жінок за останній місяць; медіани для TGW та MSM становили, відповідно, 2,5 та 3,0 для групи CAB та 2,0 та 3,0 для групи TDF/FTC.

Анальний секс без презерватива = Включає 2708 (59%) учасників, які на початковому етапі повідомили, що займалися анальним сексом принаймні 1 раз за останній місяць; середня кількість разів анального сексу без презерватива становила 1,0 як у групі CAB, так і в групі TDF/FTC.

Популяція сероконверсії САВ

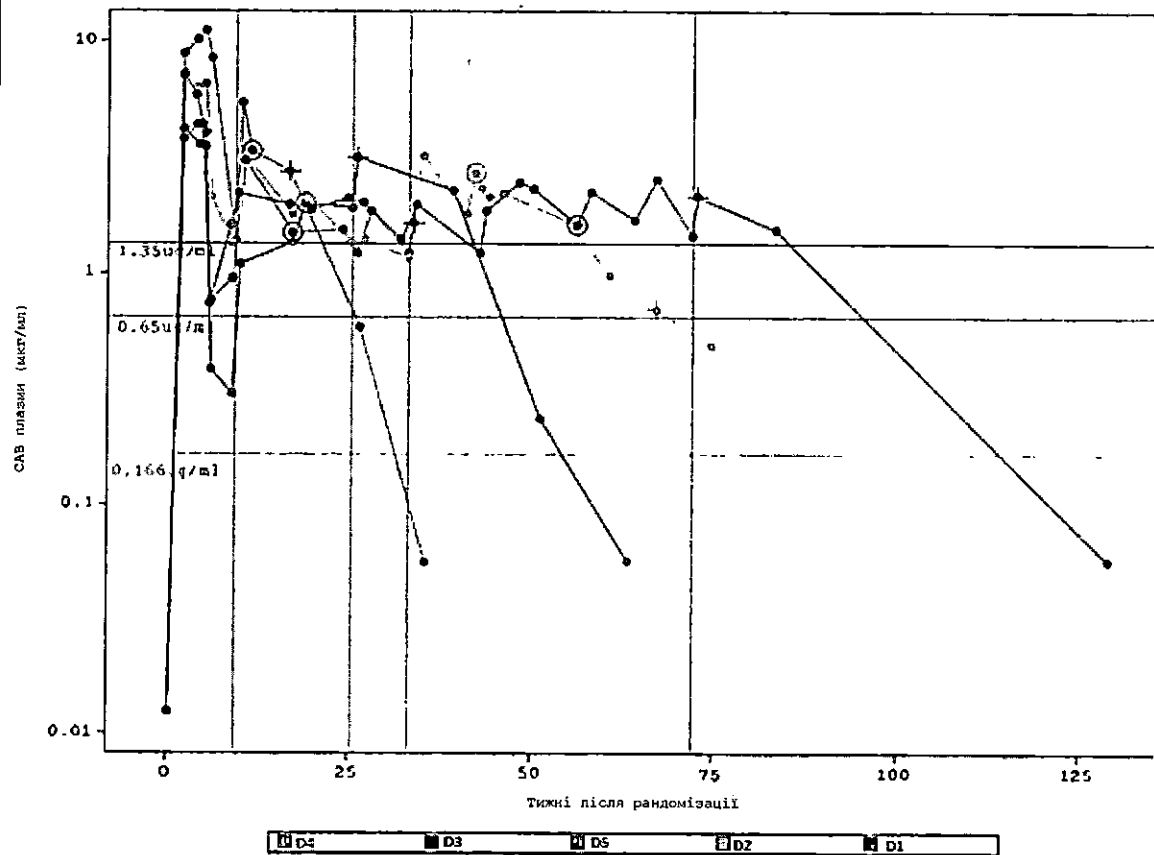
На момент проведення проміжного аналізу (14 травня 2020 року) у 15 (0,67%) з 2283 учасників, рандомізованих для участі в САВ, було підтверджено ВІЛ-інфекцію. Ці 15 випадків були розподілені на 4 групи (від А до D) залежно від часу сероконверсії, щоб полегшити обговорення в цьому огляді. Дві інфекції були визначені як поширені (базові) інфекції, що виникли до введення досліджуваного препарату (група А). Було зафіксовано 13 випадків інфікування, в результаті чого рівень інфікування склав 0,40/100 РУ. Серед 13 інфекцій у групі САВ - 5 інфекцій в учасників, які не отримували нещодавно САВ (група В), 3 інфекції, що сталися під час ОЛІ (група С), і 5 інфекцій, що сталися під час своєчасних ін'єкцій САВ (група D). Для учасників, рандомізованих на САВ з підтвердженою ВІЛ-інфекцією, були проаналізовані наявні зразки плазми з моменту реєстрації до травня 2020 року для оцінки повних кривих "концентрація-час" САВ; проаналізовані зразки також включали дослідницькі візити після припинення прийому досліджуваного продукту САВ.

Інформація про 5 учасників, які інфікувалися ВІЛ під час активної ін'єкційної фази дослідження (група D), наведена в таблиці нижче. Крім того, повні профілі концентрації-часу для цих учасників із зазначенням часу перших візитів на сайт і лабораторно підтвердженого ВІЛ-позитивного пацієнта наведено на наступному рисунку. Після початкової ін'єкції на 5-му тижні у 2 учасників концентрації на 6-му тижні після ін'єкції та на 9-му тижні після ін'єкції були нижчими за 8х РА-ІС90 (1 - між 4-8х та 1 - між 1-4х РА-ІС90). Хоча концентрація САВ була >8х РАІС90 під час першого ВІЛ-позитивного візиту у всіх 5 учасників, нижчі концентрації САВ (<8х РАІС90) під час попередніх візитів можуть свідчити про підвищену вразливість до інфікування вірусом.

Учасники з сероконверсією під час активних ін'єкцій (популяція сероконверсії САВ, група D)

Засліплена ID	Загальна кількість ін'єкцій	Кількість ін'єкцій до діагностики ВІЛ	ВІЛ+ візит	Plasma САВ (µг/мл)	
				Тиждень 9	ВІЛ+ візит
D1	10	8	Тиждень 57	1,61	1,61
D2	6	6	Тиждень 41	1,35	2,67
D3	5	3	Тиждень 17	0,953	1,50
D4	4	3	Тиждень 19	0,305	2,02
D5	2	2	Тиждень 10	1,38	3,37

Індивідуальні профілі «концентрація-час» для сероконверсії САВ під час активних ін'єкцій (популяція сероконверсії САВ, група D)



Примітка: Суцільна крапка ● вказує на спостережувану концентрацію САВ, Відкрите коло ○ вказує на час до першого візиту ВІЛ-позитивного пацієнта, виявленого за результатами попередньо запланованого тестування на ВІЛ. Знак «плюс» вказує на час до першого візиту ВІЛ-позитивного пацієнта за результатами тестування, проведеного на досліджуваній ділянці. Вертикальна пунктирна лінія вказує на час останньої ін'єкції. Горизонтальні опорні лінії: Коротка риска 0,166 мкг/мл = in vitro PA-IC90. 0,65 мкг/мл = передбачуваний 5-й перцентиль для введення Q8W (~4x PA-IC90). Суцільна лінія 1,35 мкг/мл = середня геометрична концентрація в плазмі крові, що спостерігається при щоденному пероральному прийомі 10 мг (~8x PA-IC90), цільова середня концентрація для САВ PrEP.

Примітка: Знаки «плюс» для 2 учасників не відображають позитивне відвідування першого сайту. В обох випадках перший сайт-позитивний результат був отриманий до першого ВІЛ-позитивного візиту. Перший візит з позитивним результатом для 1 учасника відбувся на 10-му тижні (за 9 днів до першого ВІЛ-позитивного візиту). У 1 учасника перший візит з позитивним результатом відбувся на 41-му тижні (за 7 днів до першого ВІЛ-позитивного візиту).

САВ Поздовжня популяція РК

Зразки плазми, що представляють інтерес, були попередньо відібрані для включення в лонгітюдний аналіз РК САВ LA для отримання додаткових даних у групах, недостатньо представлених у програмі САВ; ці дані не є репрезентативними для всієї популяції учасників, рандомізованих у дослідницьку групу САВ. Учасники були відібрані для включення в популяцію лонгітюдного дослідження на основі своєчасного отримання ін'єкцій (протягом ± 1 тижня після запланованих візитів) до 57-го тижня, без пропущених ін'єкцій. Також були проаналізовані додаткові попередньо відібрані зразки, зібрані після 57-го тижня. Загалом 170 учасників були включені в лонгітюдне дослідження САВ LA [MSM, n=117; TGW, n=53 (30 + вживання гормонів, 23 - вживання гормонів)]; <25 років, n=81 (48%); регіони інтересу, n=72, 58, 20 з Азії, Латинської Америки та Африки, відповідно]. Концентрації наркотиків, отримані під час окремих візитів, наведені нижче. Концентрації виявилися номінально вищими у TGW порівняно з MSM, у TGW (+ вживання гормонів) порівняно з TGW (- вживання гормонів) та в учасників віком ≤ 25 років порівняно з 25-річними, що може бути пов'язано з впливом інших коваріатів, таких як розмір тіла, на САВ РК. Ці номінальні відмінності не вважаються значущими, про що свідчить перекриття довірчих інтервалів, а також безпека та ефективність у цих популяціях (посилання на розділи "Безпека/ефективність").

Підсумкові дані за окремими візитами після проведення САВ LA Q8W за статтю та в цілому (лонгітюдне дослідження популяції РК за допомогою САВ)

Візит	MSM (N = 117)		TGW (N = 53)		Загалом (N=170)	
	n	Plasma САВ ($\mu\text{г}/\text{мл}$)	n	Plasma САВ ($\mu\text{г}/\text{мл}$)	n	Plasma САВ ($\mu\text{г}/\text{мл}$)
Тиждень 9 (ін'єкція перед дозою 2) (Після початкової ін'єкції)	77	1,79 [1,54 2,08] (74)	37	2,02 [1,55 2,64] (95)	114	1,86 [1,63 2,12] (81)
Тиждень 25 (ін'єкція перед дозою 4)	82	1,71 [1,54 1,91] (53)	32	1,96 [1,58 2,45] (67)	114	1,78 [1,61 1,96] (57)
Тиждень 57 (ін'єкція перед дозою 8)	82	1,84 [1,65 2,06] (54)	32	2,09 [1,72 2,53] (57)	114	1,91 [1,73 2,10] (55)

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)

Резюме концентрацій САВ у плазмі крові під час окремих візитів після САВ LA у TGW із застосуванням та без застосування гормонів (лонгітудне дослідження САВ у РК-популяції)

Візит	TGW (позитивне використання гормонів) (N = 30)		TGW (негативне використання гормонів) (N = 23)	
	n	Plasma САВ (µг/мл)	n	Plasma САВ (µг/мл)
Тиждень 9 (ін'єкція перед дозою 2) (Після початкової ін'єкції)	19	1,80 [1,15 2,83] (119)	18	2,29 [1,66 3,14] (71)
Тиждень 25 (ін'єкція перед дозою 4)	15	2,11 [1,36 3,28] (94)	17	1,84 [1,50 2,26] (42)
Тиждень 57 (ін'єкція перед дозою 8)	15	2,42 [1,85 3,17] (51)	17	1,83 [1,38 2,43] (60)

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)

Резюме концентрацій САВ у плазмі крові під час окремих візитів після САВ LA в учасників віком до 25 років та 25 років (лонгітудна популяція САВ, n=170)

Візит	Вік < 25 років ^a (N = 81)		Вік ≥ 25 років ^b (N = 89)	
	n	Plasma САВ (µг/мл)	n	Plasma САВ (µг/мл)
Тиждень 9 (ін'єкція перед дозою 2) (Після початкової ін'єкції)	58	2,04 [1,66 2,50] (92)	56	1,69 [1,43 2,00] (68)
Тиждень 25 (ін'єкція перед дозою 4)	53	1,86 [1,61 2,15] (56)	61	1,71 [1,49 1,97] (58)
Тиждень 57 (ін'єкція перед дозою 8)	53	2,13 [1,92 2,37] (40)	61	1,73 [1,49 2,02] (65)

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)

a. Медіана (діапазон) 21 (від 18 до 24) років

b. Медіана (діапазон) 29 (від 25 до 60) років

Фармакокінетика TDF/FTC

Станом на DSMB у травні 2020 року було зареєстровано 39 випадкових заражень серед учасників, рандомізованих до TDF/FTC. Концентрація TFV у плазмі крові становила $\geq 4,2$ нг/мл, що свідчить про короткострокову прихильність до лікування (~ 4 дози на тиждень) у 7 учасників під час першого візиту з ВІЛ-позитивним результатом (на основі попередньо запланованого тестування) та у 8 учасників за один візит до цього. Однак, концентрації DBS TFV-DP ≥ 700 фмоль/пункт, що відображають стабільну середню прихильність до 4 доз/тиждень протягом попередніх 1-2 місяців, спостерігалися в 1 учасника під час першого ВІЛ-позитивного візиту та у 3 учасників за один візит до цього, що свідчить про субоптимальну прихильність до лікування в популяції сероконверсії TDF/FTC. На противагу цьому, 73% (1453/2012) проаналізованих зразків DBS, відібраних у популяції прихильників до лікування TDF/FTC, показали концентрацію TFV-DP, що в середньому відповідає ≥ 4 дозам на тиждень, у діапазоні від 79% (307/386) на 4-му тижні до 67% (115/171) на 81-му тижні.

Зведення концентрацій TFV та TFV-DP у плазмі крові за рівнем прихильності до лікування відносно першого візиту ВІЛ-позитивного пацієнта (ЕАС) (TDF/FTC SC популяція)

Рівень прихильності до лікування ^{a, b} (дози/тиждень)	Перший ВІЛ-позитивний візит (ЕАС)				Попередній один візит			
	n/ приписаний ^c	TFV (нг/мл)	n/ приписаний ^c	TFV-DP (фмоль/ пунш)	n/ приписаний ^c	TFV (нг/мл)	n/ приписаний ^c	TFV-DP (фмоль/ пунш)
Загалом	38/30	0,48 [0,22 1,06] (NQ – 375)	30/17	35,5 [23,2, 54,3] (NQ – 1663)	39/28	0,55 [0,26 1,15] (NQ – 252)	38/10	84,9 [54,2, 133] (NQ – 1661)
7	5/0	(56,7 – 375)	1/0	(1663)	4/0	(41,0 – 252)	2/0	(1315- 1661)
≥ 4 до < 7	2/0	(5,0 – 21,1)	НД	-	4/0	(5,4 – 29,4)	1/0	715
≥ 2 до < 4	НД	-	НД	-	1/0	2,9	2/0	(385– 425)
< 2	31/30	(NQ- 0,3)	29/17	(NQ – 263)	30/28	(NQ- 1,1)	33/10	(NQ – 321)

Середнє геометричне [95% СІ] (мін. – макс.)

Значення NQ приписують 1/2 LLOQ (TFV: 0,2 нг/мл, TFV-DP: 15,63 фмоль/пунш) для статистичних підсумків показано як NQ у текстовій таблиці.

- a. Категорії прихильності до лікування TFV: $\geq 35,5$ нг/мл: 7 доз/тиждень; $\geq 4,2$ до $< 35,5$ нг/мл: \geq від 4 до < 7 доз/тиждень; $\geq 2,5$ до $< 4,2$ нг/мл: \geq від 2 до < 4 доз/тиждень; \geq NQ до $< 2,5$ нг/мл: < 2 дози/тиждень; Не піддається кількісному вимірюванню (NQ): $< 0,31$ нг/мл
- b. Категорії прихильності до лікування TFV-DP: ≥ 1250 фмоль/пунш: 7 доз/тиждень; ≥ 700 до < 1250 фмоль/пунш: \geq від 4 до < 7 доз/тиждень; \geq Від 350 до < 700 фмоль/пунш: \geq від 2 до < 4 доз/тиждень; \geq NQ до < 350 фмоль/пунш: < 2 дози/тиждень; Не піддається кількісному вимірюванню (NQ): $< 31,25$ фмоль/пунш для TFV-DP (за винятком 2 випадків, коли NQ $< 62,5$ фмоль/пунш), NQ FTC-DP: 0,125 фмоль/пунш.
- c. л/приписаний: вказує загальну кількість зразків (n) і кількість зразків із результатами NQ (приписаний). Значення NQ були приписані до 1/2 LLOQ (TFV: 0,2 нг/мл, TFV-DP: 15,63 фмоль/пунш) для статистичних підсумків і відображаються як NQ у текстовій таблиці

Резистентність ВІЛ до лікарських засобів:

На момент проведення проміжного аналізу (14 травня 2020 року) було виявлено 52 випадки інфікування ВІЛ: 13/3211 людино-років [PY] (0,40 на 100 PY) у групі CAB і 39/3193 PY (1,22 на 100 PY) у групі TDF/FTC. Ще 5 учасників мали базові інфекції (2 у групі CAB, 3 у групі TDF/FTC). Жоден з учасників групи CAB з базовою інфекцією не мав резистентних мутацій INSTI на момент зарахування. П'ять випадків ВІЛ-інфекції сталися в учасників, які не мали нещодавнього досвіду вживання CAB. 2 отримували тільки пероральний CAB, 3 з цих учасників мали щонайменше 1 ін'єкцію CAB (випадки B1, B3 і B4), і жоден з 5 учасників не мав мутацій резистентності до INSTI. Час між останньою ін'єкцією CAB та встановленням діагнозу ВІЛ-інфекції у цих 3 випадках становив 849 днів, 217 днів та 281 день відповідно. В останніх 2 випадках ВІЛ-інфікування відбулося під час «хвостової фази» після ін'єкції CAB. Результати генотипування ВІЛ були отримані для 4 з 5 учасників; жоден з 4 учасників не мав резистентності до INSTI.

Три випадки інфікування сталися під час фази перорального застосування. Двоє з цих 3 учасників мали мутації резистентності до INSTI (випадки C1 і C3; обидва протестовані на 9-му тижні). Виявлені мутації раніше спостерігалися при терапії CAB.

П'ять випадків інфікування сталися, незважаючи на своєчасні ін'єкції CAB. Результати генотипування ВІЛ були отримані для 3 з цих учасників (2 не мали вірусного візиту). Учасник з найвищим вірусним навантаженням ВІЛ під час першого віремичного візиту (випадок D4; 152 730 копій/мл) мав мутації резистентності до INSTI; інші 2 учасники не мали резистентності до INSTI під час першого віремичного візиту (D3, вірусне навантаження 860 копій/мл; D5, вірусне навантаження 1440 копій/мл).

Три з 42 ВІЛ-інфекцій у групі TDF/FTC сталися до включення в дослідження (до прийому досліджуваного препарату, E40-E42). Чотири з 39 учасників з інфікуванням мали тривалий проміжок часу між останнім візитом, під час якого їм видавали TDF/FTC, та їхнім першим ВІЛ-позитивним візитом (E1, E12, E20 та E31). У жодного з цих учасників не було мутацій резистентності до NRTI. Мутації NRTI були виявлені під час першого візиту до лікаря у 4 з решти 35 учасників з інфекцією (3 - з M184I/V; 1 - з K65R).

Результати, про які повідомляє пацієнт:

Вторинні кінцеві точки цього дослідження допомагають в інтерпретації даних з безпеки та забезпечують надійну перспективу, орієнтовану на учасника. Хоча пряме порівняння між різними способами введення не було можливим через дизайн дослідження, задоволеність учасників та переносимість ін'єкційного досліджуваного препарату оцінювали протягом усього періоду дослідження. Хоча біль у місці ін'єкції був більш поширеним у групі CAB, учасники відчували високий рівень загального задоволення від використання ін'єкційних препаратів пролонгованої дії, при цьому важливими факторами були зручність, гнучкість, простота використання та розсудливість.

Задоволеність прийомом досліджуваних препаратів оцінювали самостійно за допомогою опитувальників SMSQs та SMSQc. В обох групах лікування загальна задоволеність ін'єкційними та пероральними досліджуваними препаратами була високою та стабільною протягом усього дослідження з однаковими загальними балами.

21. Результати безпеки

Однакові частки учасників в обох групах лікування повідомили про принаймні одну ПР під час прийому сліпого досліджуваного препарату (Кроки 1 і 2 OBSP). В обох групах лікування повідомлялося про однакову частоту не пов'язаних з препаратами ISR ПР в обох групах. Більша частка респондентів з групи CAB пережили події ISR порівняно з респондентами з групи TDF/FTC. За винятком ISR, однакові частки учасників в обох групах лікування зазнали принаймні одного ПР 2-го ступеня або вище.

Загальний підсумок усіх небажаних явищ OBSP - етапи 1 та 2 (безпечна популяція)

	CAB (N=2281) n (%)	TDF/FTC (N=2285) n (%)
Будь-яка ПР	2174 (95)	2157 (94)
ПР що пов'язані з лікарським засобом	1874 (82)	1355 (59)
Будь-які ПР, за винятком ISR	2143 (94)	2151 (94)

ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	1075 (47)	1134 (50)
ISR ПР	1740 (76)	726 (32)
ISR ПР, пов'язаний з наркотиками ^a	1724(81) ^A	652(31) ^a
Будь-які ПР від 2 до 5 ступеня	2115 (93)	2107 (92)
ПР від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками	1391 (61)	951 (42)
ПР від 2 до 5 ступеня, за винятком ISR	2092 (92)	2103 (92)
ПР від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками за винятком ISR	871 (38)	900 (39)
ISR ПР від 2 до 5 ступеня ^a	1022(48) ^A	139(7) ^A
ПР ISR від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками ^a	1009(48) ^A	121(6) ^A
Будь-які ПР від 3 до 5 ступеня	745 (33)	754 (33)
ПР від 3 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками	131 (6)	93 (4)
ПР від 3 до 5 ступеня, за винятком ISR	716 (31)	754 (33)
ПРи від 3 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками, за винятком ISR	84 (4)	93 (4)
ISR ПР від 3 до 5 ступеня ^a	54(3) ^A	0
ПР ISR від 3 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками ^a	54(3) ^A	0
ПР, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	135 (6)	91 (4)
ПР що пов'язані з лікарським засобом, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	67 (3)	24 (1)
Будь-яке СПЯ	109 (5)	104 (5)
СПЯ що пов'язані з лікарським засобом	4 (<1)	3 (<1)
Смертельні СПЯ	4 (<1)	6 (<1)
Смертельні СПЯ, пов'язані з наркотиками	0	1 (< 1) ^b

ПРИМІТКА: Ще одна смерть сталася на етапі 3 (ножове поранення в групі TDF/FTC).

- a. N у цій категорії - це кількість учасників, які отримали принаймні одну ін'єкцію досліджуваного препарату (популяція безпеки ін'єкцій) лише на Етапі 2 (CAB: N=2117, TDF/FTC: N= 2081).
- b. РТ: порушення серцевого ритму

Первинні аналізи кінцевих точок безпеки включали клінічні ПР 2-го ступеня або вище та лабораторні ПР під час 1-го та 2-го етапів. Під час 1-го та 2-го етапів OBSP більшість учасників пережили події, які були віднесені до 2-го рівня або вище (93% учасників у групі CAB та 92% учасників у групі TDF/FTC). Найпоширенішими ПР ($y > 10\%$ учасників) були зниження ниркового кліренсу креатиніну (рідше в групі CAB), біль у місці ін'єкції (частіше в групі CAB), підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, назофарингіт, підвищення рівня ліпази та анальна хламідійна інфекція.

Первинний аналіз небажаних явищ 2-го ступеня або вище (клінічні та лабораторні відхилення), що виникли щонайменше у 5% учасників в кожній з груп лікування - кроки 1 та 2 OBSP (безпечна популяція)

Переважаючий термін	CAV (N=2281) n (%)	TDF/FTC (N=2285) n (%)
Кількість учасників із будь-якою подією 2-го рівня або вище	2115 (93)	2107 (92)
Нирковий кліренс креатиніну знижений	1576 (69)	1661 (73)
Біль у місці введення	1007 (44)	135 (6)
Креатинфосфокіназа крові підвищена	481 (21)	467 (20)
Креатинін у крові підвищений	376 (16)	424 (19)
Назофарингіт	294 (13)	271 (12)
Підвищення кількості ліпаз	248 (11)	259 (11)
Анальна хламідійна інфекція	239 (10)	256 (11)
Головний біль	202 (9)	193 (8)
Підвищення рівня глюкози крові	198 (9)	121 (5)
Проктит гонококовий	192 (8)	213 (9)
Підвищення рівня аспаратамінотрансферази	183 (8)	196 (9)
Сифіліс	182 (8)	191 (8)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	176 (8)	169 (7)
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	155 (7)	191 (8)
Амілаза підвищена	147 (6)	167 (7)
Пірексія	122 (5)	61 (3)
Діарея	108 (5)	116 (5)
Фарингіт	105 (5)	88 (4)
Зниження рівня глюкози крові	95 (4)	102 (4)
Фосфор у крові знизився	88 (4)	108 (5)
Підвищення рівня білірубину в крові	86 (4)	107 (5)

Примітка: Зменшення частоти з групи CAV

Більшість учасників групи CAV, які зазнали ПР, що, на думку дослідника, були пов'язані з прийомом лікарських засобів, мали ISR. Індивідуальними побічними ефектами, пов'язаними з препаратами, про які повідомляла найбільша частка учасників, були зниження ниркового кліренсу креатиніну в групі TDF/FTC (32% учасників і 29% учасників групи CAV) та біль у місці ін'єкції в

групі САВ (74% учасників у групі САВ і 27% у групі ТДФ/ФТС).

Загалом 10 учасників (4 [$<1\%$] у групі САВ і 6 [$<1\%$] у групі ТДФ/ФТС) померли під час етапів 1 і 2 ОБСП, з них 1 у групі ТДФ/ФТС (переважний термін серцевого розладу), на думку дослідника, був пов'язаний з прийомом наркотичних засобів. Більшість смертей були спричинені травматичними подіями (САВ: РТ вогнепального поранення, асфіксія, травматична кровотеча; ТДФ/ФТС: У 2 учасників - ножове поранення, у 2 - множинні травми, забій, крововилив у мозок) та по одному учаснику в кожній групі - серцево-судинні події (САВ: РТ серцево-легеневої недостатності (при підозрі на передозування метамфетаміном); ТДФ/ФТС: ПТ порушення серцевого ритму). Ще один випадок смерті стався на етапі 3 (РТ ножового поранення) у групі ТДФ/ФТС.

Частота ПР, що призводили до відміни досліджуваного препарату,

СПЯ та летальних випадків була низькою в обох групах лікування. Частка учасників із СПЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, була низькою в обох групах лікування. Загалом, за винятком ISR у групі лікування САВ, між групами лікування не було виявлено жодних тенденцій.

Як і очікувалося при застосуванні парентеральних лікарських форм, під час фази ін'єкцій часто повідомлялося про ISR. Захворюваність і тяжкість з часом зменшилися. ISR повідомлялося частіше в групі САВ порівняно з групою ТДФ/ФТС. Більшість з них були 1-го та 2-го ступенів і вважалися дослідником пов'язаними з досліджуваним препаратом, але жодна з них не була зареєстрована як серйозна. Загалом у 47 (2%) учасників групи САВ виникли ISR, які призвели до припинення прийому досліджуваного препарату.

Кількість учасників, у яких спостерігалася гепатотоксичність AESI, була збалансованою в обох групах лікування (8 в САВ і 8 в ТДФ/ФТС). Жоден з них не вважався пов'язаним з наркотиками або серйозним.

Не було виявлено жодних побічних ефектів з боку печінки, які б викликали додаткове занепокоєння щодо безпеки. З 78 учасників, у яких спостерігалися випадки відміни досліджуваного препарату, пов'язані з печінкою, 14 учасників, які отримували САВ, були оцінені ННАС як "вірогідні" DILI (n=5) або "можливі" DILI (n=9). П'ятнадцять учасників, які отримували ТДФ/ФТС, були оцінені ННАС як "ймовірні" DILI (n=2) або "можливі" DILI (n=13).

Частка учасників з нервово-психічними розладами була подібною в обох групах лікування. Нервово-психіатричні AESI, що виникали у $>1\%$ учасників, були AESI з розладами сну (група САВ): 10% і група ТДФ/ФТС: 11%), AESI депресії (5% в обох групах) і AESI тривоги (4% в обох групах). Усі інші нейропсихіатричні AESI виникли в $\leq 1\%$ учасників.

	<p>Огляд AESI судом і судомних нападів та РТ рабдоміолізу і панкреатиту, а також оцінка функції нирок не виявили дисбалансу в кількості або пропорції учасників з цими AESI. Не було виявлено клінічно значущого впливу САВ на лабораторні показники креатиніну або кліренсу креатиніну.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Ефективність</p> <p>Дані ефективності НРТН 083 демонструють клінічно значущий та статистично достовірний вплив на профілактику інфікування ВІЛ серед MSM та TGW:</p> <ul style="list-style-type: none">• Схема PrEP, що містить САВ LA у дозі кожні 2 місяці, перевершує ($p=0,0005$) щоденний пероральний прийом TDF/FTC у запобіганні інфікуванню ВІЛ-1 серед MSM та TGW у групах ризику.• З 52 випадків ВІЛ-інфекції, що сталися на етапах 1 і 2, 13 сталися в групі САВ (рівень захворюваності 0,40 на 100 РУ) і 39 - в групі TDF/FTC (рівень захворюваності 1,22 на 100 РУ).• Після коригування на потенційну похибку через дострокове припинення дослідження первинний аналіз продемонстрував зниження ризику інфікування ВІЛ-1 на 66,0% у групі САВ порівняно з групою TDF/FTC. Сильний ефект лікування, що спостерігався в первинному аналізі, відповідає високому рівню захисту від інфікування ВІЛ-1 при застосуванні САВ LA.• Відносні показники інфікування ВІЛ-1 на Етапі 2 відповідали загальному ефекту лікування на Етапах 1 і 2, демонструючи меншу кількість випадків інфікування ВІЛ-1 у групі САВ порівняно з групою TDF/FTC.• У популяції Ефективності ін'єкційних програм 2-го етапу з цензурою OBSP спостерігалось зниження рівня захворюваності на ВІЛ-1 у групі САВ на 83,6% порівняно з групою TDF/FTC.• Загальний рівень інфікування ВІЛ в усіх проаналізованих підгрупах, включаючи ключові підгрупи (TGW, вік <30 років, афроамериканські MSM та TGW), відповідав загальному спостережуваному ефекту лікування, демонструючи для всіх підгруп нижчий рівень інфікування ВІЛ-1 в учасників, рандомізованих до групи САВ, порівняно з учасниками, рандомізованими до групи TDF/FTC.

Безпека

- Схема CAB PrEP загалом добре переносилася з аналогічною частотою ПР у порівнянні з групою TDF/FTC, за винятком більшої частоти ІР у групі CAB.
- В обох групах повідомлялося про СПЯ з однаковою частотою, в тому числі про СПЯ, пов'язані з прийомом наркотиків.
- Після виключення ISR, про ПР, ПР 2-5 ступенів, ПР, пов'язані з прийомом лікарських засобів, та ПР, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, повідомлялося з однаковою частотою в обох групах пацієнтів, які приймали CAB та TDF/FTC.
- Загалом, ін'єкції CAB добре переносилися. Побічні реакції, як правило, були легкими (1-2 ступені) та короткочасними і призводили до незначної кількості випадків відміни досліджуваних препаратів.
- У цьому дослідженні спостерігалася вища частота пірексії в групі CAB порівняно з групою TDF/FTC.
- Загалом, <1% в обох групах лікування (CAB: 21 учасник; TDF/FTC: 5 учасників) пережили медикаментозний ПР міалгії. Більшість пов'язаних з препаратом подій у групі CAB сталися в той самий день або невдовзі після ПР болю в місці введення ін'єкції.
- В обох групах не було зареєстровано жодних випадків СПЯ DILI. З усіх випадків відміни досліджуваного препарату, пов'язаних з печінкою, оцінених ННАС, порівнянна кількість цих подій була оцінена як ймовірна або можлива DILI у всіх групах лікування.
- Серед HSR AESI жодна не була серйозною в жодній з груп. У групі CAB дослідник не виявив жодного пов'язаного з HSR AESI, а в групі TDF/FTC - одного пов'язаного з ним.
- Загалом, частка учасників, у яких виникли висипні AESI, включаючи події, пов'язані з прийомом ліків, та події, що призвели до припинення прийому досліджуваних препаратів, була низькою і здебільшого мала ступінь 1 або 2 за інтенсивністю.
- Збільшення медіани маси тіла від вихідного рівня відбулося в обох групах лікування на 153-му тижні, CAB: 2,9 (-0,2; 7,5) кг та TDF/FTC: 0,7(-2,0, 6,4) кг. Середній приріст ваги був стабільним протягом усього періоду прийому CAB і спостерігався після другого року прийому TDF/FTC.
- Порівнянна частка учасників у всіх групах лікування повідомила про нервово-психічні явища, включаючи депресію AESI (5%), тривогу AESI (4%), безсоння РТ (6%), аномальні сновидіння РТ (3%), а також суїцидальні думки (<1%) і суїцидальні спроби (<1%) у

дослідженні HPTN 083. Це спостереження узгоджується з повідомленнями про нервово-психічні ПР, такі як депресія, суїцидальні думки та спроби самогубства, безсоння і тривога в групах плацебо в основних дослідженнях PrEP TDF/FTC.

- Хоча про підвищення рівня глюкози в крові повідомлялося у більшій частині учасників групи CAB, відповідні лабораторні показники не вказують на тенденцію до гіперглікемії. Крім того, повідомлення про ПР інших відповідних термінів не вказують на тенденцію до гіперглікемії або діабету.
- Огляд AEFI судом і судомних нападів та РТ рабдоміолізу і панкреатиту, а також оцінка функції нирок не виявили дисбалансу в кількості або пропорції учасників з цими AEFI. Не було виявлено клінічно значущого впливу CAB на лабораторні показники креатиніну або кліренсу креатиніну.
- Загалом, учасники дослідження добре переносили CAB PrEP.

Фармакокінетика

- CAB LA Q8W забезпечує цільові концентрації CAB у плазмі крові, які, за прогнозами, забезпечують захист від ВІЛ-інфекції з рівнем сероконверсії 0,27%/100PY, що відбувається під час ін'єкційної фази дослідження.
- У підгрупі зразків, отриманих від попередньо відібраних учасників, не було виявлено клінічно значущих відмінностей у концентрації CAB у плазмі крові між MSM, вживанням±гормонів TGW, учасниками віком <25 років або за регіоном.
- 37 з 39 випадків сероконверсії в групі TDF/FTC можна пояснити низькою прихильністю до лікування на основі плазмових концентрацій TFV та внутрішньоеритроцитарних концентрацій TFV-DP
- Загальна прихильність до лікування у групі TDF/FTC була вищою, ніж очікувалося (84%≥4 дози/тиждень на основі плазмового TFV і 73%≥4 дози/тиждень на основі внутрішньоеритроцитарних концентрацій TFV-DP)

Резистентність ВІЛ до лікарських засобів

- Жоден з 2 учасників програми CAB, які були інфіковані до зарахування, не мав мутацій резистентності до INSTI під час першого віремічного візиту.
- У жодного з 5 учасників, які були інфіковані після тривалої перерви в прийомі CAB, не було мутацій резистентності до INSTI.
- Двоє з 3 учасників, які були інфіковані під час перорального введення, мали мутації

резистентності до INSTI під час першого віремічного візиту.

- Один з 5 учасників, які були інфіковані, незважаючи на регулярні ін'єкції CAB, мав мутації резистентності до INSTI під час першого віремічного візиту. Двоє з цих 5 учасників не мали віремічного візиту і не були оцінені на резистентність.
- Чотири з 39 учасників з інфекцією в групі TDF/FTC мали мутації резистентності до NRTI. Троє з 4-х також мали мутації резистентності до NNRTI, що, ймовірно, відображає передану резистентність до препаратів.

Результати про які повідомляє пацієнт

- Хоча біль у місці ін'єкції був більш поширеним у групі CAB, учасники відчували високий рівень загального задоволення від використання ін'єкційних препаратів пролонгованої дії, при цьому важливими факторами були зручність, гнучкість, простота використання та розсудливість.
- Задоволеність досліджуваним препаратом оцінювали самостійно за допомогою опитувальників SMSQs та SMSQc. В обох групах лікування загальна задоволеність досліджуваним препаратом була високою і залишалася незмінною протягом усього дослідження.

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 - 29

Study ID-201739

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release 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 Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women (HPTN 084) Study 201739 (HPTN 084)
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	from [27November2017] - [05November2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Botswana, Kenya, Malawi, South Africa, eSwatini [formerly Swaziland], Uganda, and Zimbabwe
9. Number of trial subjects	planned: 3128 actual: 3224
10. Main purpose and secondary objectives of CT	Primary <ul style="list-style-type: none">• Efficacy: To evaluate the relative efficacy of oral Cabotegravir/Cabotegravir long-acting injectable, extended release suspension for injection (CAB/CAB LA) (oral run-in and injections, Steps 1 and 2) vs. daily oral Tenofovir

Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC) for human immunodeficiency virus (HIV) prevention (Steps 1 and 2).

- Safety: To evaluate the relative safety of oral CAB/CAB LA (oral run-in and injections, Steps 1 and 2) vs. daily oral TDF/FTC for HIV prevention (Steps 1 and 2).

Secondary

- To compare HIV incidence among participants receiving oral CAB/CAB LA vs. daily oral TDF/FTC (Steps 1, 2 and 3).
- To evaluate relative efficacy of oral CAB/CAB LA vs. oral TDF/FTC in subgroups defined by the baseline factors of: age, herpes simplex virus-2 (HSV-2) serostatus*, contraceptive method*, and body mass index (BMI).
- To describe and model the relationship between HIV incidence and drug concentration, within each arm.
- To describe the distribution and correlates of drug concentration, within each arm.
- To compare the acceptability of and preferences for CAB LA vs. oral TDF/FTC.

*NOTE: HSV-2 serostatus and contraceptive method subgroup efficacy analyses are outside the scope of this clinical study report (CSR) and will be the subject of a separate reporting effort.

Tertiary

- To estimate sexual risk behaviors, as measured by self-report and rates of incident sexually transmitted infections (STIs).
- To compare Grade ≥ 2 adverse event (AE) rates in women with baseline BMI \leq \geq 25 kg/m², within each study arm*.
- To compare differences in weight gain and BMI, by arm.

- To compare pregnancy incidence and outcomes between arms.
- To evaluate rates of HIV drug resistance among participants who acquire HIV infection during the study among participants receiving oral CAB/CAB LA vs. oral TDF/FTC.
- To determine plasma concentrations of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA), norethisterone enanthate (NET-EN) or etonogestrel when co-administered for contraception with study products (TDF/FTC or CAB LA)*.

*NOTE: These analyses are outside the scope of the CSR and will be the subject of a separate reporting effort.

11. Clinical trial design

This is an ongoing Phase 3 randomized, multi-site, 2-arm, double-blind study of the safety and efficacy of CAB LA vs. TDF/FTC for prevention of HIV-acquisition in HIV-uninfected women in Sub-Saharan Africa (SSA).

For each participant, informed consent was obtained before any study procedures were initiated, including any Screening assessments. Screening procedures may have occurred over 1 or more visits. Enrollment must have occurred within 45 days of specimen collection (except for HIV viral load, which must have been collected and results obtained within 14 days of enrollment) for the clinical and laboratory evaluation and procedures.

Eligible participants were randomized 1:1 to 1 of 2 arms and moved through the following steps (active drugs are shown in **bold text**):

Step 1 – Oral Run-in Phase

- Arm A – Daily **oral CAB** and oral TDF/FTC placebo for up to 5 weeks* plus an HIV prevention package including behavioral risk reduction and adherence counseling and offer of condoms.

*NOTE: Five weeks of oral CAB was supplied to monitor tolerability and safety over 4 weeks prior to injection administration and to allow for any delays in testing results.

- Arm B – Daily **TDF/FTC** and oral CAB placebo for up to 5 weeks plus an

HIV prevention package including behavioral risk reduction and adherence counseling and offer of condoms.

Any participant who became HIV-infected during Step 1 permanently discontinued study product, was terminated from the study, and referred for HIV-related care.

Participants who had a first positive pregnancy test during Step 1 (Week 2 or Week 4) may have transitioned to Step 2 if subsequent pregnancy testing done 4 weeks after the initial positive pregnancy test determined that the participant was not pregnant and all other safety requirements for transition to Step 2 were met.

Step 2 - Injection Phase

- Arm A – Injections of CAB LA at 2 time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter and daily oral TDF/FTC placebo beginning at Week 5 plus an HIV prevention package including behavioral risk reduction and adherence counseling and offer of condoms. Injections consisted of 600 mg of CAB LA administered as one 3 mL IM injection.
- Arm B – Daily oral TDF/FTC and IM placebo (matching vehicle, identical volume as active injectable product in Arm A) beginning at Week 5 plus an HIV prevention package including behavioral risk reduction and adherence counseling and offer of condoms.

Step 2 was intended to continue until the required number of endpoints (114) was reached, estimated to be 81 weeks after enrolling the last participant, or until a stopping boundary was crossed.

Participants who prematurely discontinued study product during Step 2 for any reason other than HIV infection were transitioned to open label TDF/FTC for 48 weeks during Step 2 follow-up and then retained in annual testing for the duration of Steps 2 and 3 (see below for a description of **Step 3**).

Any participant who became HIV-infected during Step 2 permanently discontinued study product, was referred for care, and was followed at quarterly intervals for approximately 48 weeks.

Confirmed Pregnancies

Participants with a positive pregnancy test required confirmation of pregnancy at a subsequent visit at least four weeks later. All pregnant participants with a confirmed positive pregnancy test (four weeks after the initial pregnancy test) were unblinded and followed by the study every 12 weeks. Regardless of the randomization assignment or point in the study, all pregnant participants were to be placed on open-label TDF/FTC at the first positive pregnancy test visit and if confirmed for the duration of the pregnancy and breastfeeding. No participant with a positive pregnancy test was to be administered CAB, CAB LA, or CAB LA placebo.

Once pregnancy outcome was reached, if the participant was not breastfeeding, she could resume unblinded study product and visits according to the SOE. Should a participant who delivered a child during the study elect to breastfeed, she continued open-label TDF/FTC and was followed per the SOE. Once the participant finished breastfeeding, she could resume study product and visits according to the SOE. Unblinded participants had the option to return to open-label study product in their original randomization arm (either CAB LA or oral TDF/FTC).

Lapses or Discontinuations of Long-Acting Contraception (LARC)

In the event of a lapse in contraception or where evidence of contraception could not be provided, participants were provided with open-label TDF/FTC for up to 4 weeks while pregnancy testing was performed and pregnancy excluded. Participants could resume blinded study product once pregnancy was excluded on one or more pregnancy tests.

Participants who discontinued long-acting contraception and with the potential to conceive were placed on open-label TDF/FTC for the period that they were not on LARC for up to 48 weeks or through conception and breastfeeding. Participants who resumed long-acting contraception after a study product interruption and who did not experience a confirmed pregnancy during that period could resume blinded study product (per original randomization) following documentation of a negative pregnancy test, and where all other standard visit criteria were met.

Step 3 - Follow-up Phase*

- Arms A and B – Open-label daily TDF/FTC (in order to cover the PK tail for Arm A participants) was provided no later than 8 weeks after the last injection visit, for up to 48 weeks plus an HIV prevention package including behavioral risk reduction and adherence counseling, and offer of condoms.

*NOTE: The study was designed to include a Step 3 after the required number of incident HIV infections had been reached. After completion of Step 3, all participants were to be transitioned to local HIV prevention services. However, due to meeting pre-specified stopping criteria for superiority of CAB LA to TDF/FTC, the blinded, randomized portion of the study was stopped early, at which time no participant had been transitioned to protocol-planned Step 3. This study is ongoing in the open-label extension phase.

12. Main inclusion criteria

Key inclusion criteria included female at birth, 18 years to 45 years of age at the time of screening, willing and able to provide informed consent, willing and able to undergo all required study procedures, nonreactive/negative HIV test results at Screening and Enrollment, sexually active (i.e., vaginal intercourse on a minimum of two separate days in the 30 days prior to screening), score of ≥ 5 using a modified VOICE risk score, and no plans to re-locate or travel away from the site for ≥ 8 consecutive weeks during study participation. Participants must have been in good health, as evidenced by: calculated creatinine clearance ≥ 60 mL/minute, hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) negative and accepts vaccination, alanine aminotransferase < 2 times the upper limit of normal (ULN), total bilirubin ≤ 2.5 times ULN, hepatitis C virus (HCV) antibody negative, not pregnant, no medical condition that could interfere with the conduct of the study, and no alcohol or substance use that would interfere with the conduct of the study.

If the participant was of reproductive potential (defined as pre-menopausal women who have not had a sterilization procedure per self-report, such as a hysterectomy, bilateral oophorectomy, tubal ligation, or salpingectomy), they must have a negative beta human chorionic gonadotropin (β -HCG) pregnancy test (sensitivity of ≤ 25 mIU/mL) performed (and results known) on the same day as and before initiating the protocol-specified study product(s) at Enrollment. The participant must have

documented evidence of surgical sterilization, OR documented evidence of no uterus (e.g., hysterectomy), OR must agree to use a reliable form of long acting contraception, during the trial and for 52 weeks after stopping the long-acting injectable, or 30 days after stopping oral study product, from the list: intrauterine device (IUD) or intrauterine system (IUS) that meets <1% failure rate as stated in the product label, hormone-based contraceptive that meets <1% failure rate when used consistently and correctly as stated in the product label (implants or injectables only; this excluded combined oral contraception).

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Study Drug	Formulation and Route of Administration	Batch Numbers of Allocated Study Drug
CAB Oral	30 mg tablet Oral	162401102 182407622 182409765 192416110
CAB LA	200 mg/mL Injectable suspension	162400223 172406227 182409720 182408222 182412298 192413900 192413897 202418025

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

Study Drug	Formulation and Route of Administration	Batch Numbers of Allocated Study Drug
Placebo to match Oral CAB tablet	Placebo to match Oral CAB tablet	172402358 182412417
Placebo CAB injectable suspension	Intralipid 20% fat emulsion	NA

	TDF/FTC Oral	TDF 300 mg/FTC 200 mg tablet Oral	V1611B1 V1702B1 V1712B1 V1714B1 V1805B1 V1807B1 V1810B1 VSPZ B304020D B311070D B403462 B409371 B415875 B417967 B427427 B427428 6133702
	Placebo to match Oral TDF/FTC tablet	Placebo to match Oral TDF/FTC tablet	V1609B1 V1701B1 V1703B1 V1709B1 V1806B1 V1808B1 V1809B1
15. Concomitant therapy	Permitted medications: All concomitant medications/preparations (prescription and non-prescription) including alternative/complementary medications/preparations (e.g., herbs, vitamins, etc.) taken within 30 days prior to Enrollment and anytime thereafter during study participation were collected in the study participant's chart and on study CRFs.		

16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy endpoint: Number of documented incident HIV infections in Steps 1 and 2 <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of documented incident HIV infections in Steps 1, 2, and 3 • Number of documented incident HIV infections in participants in subgroups broken down by Baseline age, HSV-2 status*, contraceptive use method*, and BMI $</\geq 25$ kg/m²** • Plasma concentrations of CAB in participants randomized to CAB/CAB LA • Plasma and Dried blood spot (DBS) concentrations of TFV/TFV-DP in a subset of participants randomized to TDF/FTC • Survey of attitudes and willingness to use CAB LA and TDF/FTC <p>*NOTE: HSV-2 serostatus and contraceptive method subgroup efficacy analyses are outside the scope of this CSR and will be the subject of a separate reporting effort.</p> <p>**NOTE: BMI cut-off was modified from $</\geq 25$ kg/m² in the Protocol to $</\geq 30$ kg/m² in the SAP. This change was made to be consistent with the analysis and reporting of the HPTN 083 Study.</p>
17. Criteria for evaluation safety	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 or higher clinical and laboratory AEs
18. Statistical methods	<p>A sample size of at least 3128 participants was planned to show superiority for the primary endpoint.</p> <p><u>Primary Efficacy Analysis:</u></p> <p>A modified ITT was used as the primary assessment for the efficacy comparison. Thus, any participant determined to be HIV infected prior to randomization was</p>

omitted from the analysis. The HIV incidence rate was calculated as the total number of participants with confirmed incident HIV infection during study follow-up of Step 1 and Step 2 (through the termination of the blinded portion of the trial) divided by the person-years accumulated in each arm. 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

Cumulative incidence over follow-up for each arm was computed using product limit estimates and plotted with 95% CIs.

Treatment efficacy was estimated as treatment effect (TE) = $1 - \text{HR}$. The hazard ratio (HR) comparing CAB LA vs. TDF/FTC and 95% CIs was estimated using a Cox proportional hazards model with treatment arm as the only covariate, stratified by site using data from Steps 1 and 2, cutting the data at the time the blinded portion of the trial was stopped. The hypothesis $H_0: \text{HR} = 1.0$ versus $H_a: \text{HR} \neq 1.0$ using $\alpha = 0.05$ was tested. If the number of events was small (<40) then the p-value was confirmed using a permutation test based on 100,000 random permutations of the treatment assignments; if there was a meaningful difference between the permutation and asymptotic procedures, the permutation p-value was used.

Primary Safety Analysis:

The primary pre-specified safety comparison between arms was based on all AEs with maximum grade ≥ 2 . The reporting of safety data was descriptive and included all participants who received at least one dose of investigational product.

For Safety On-Blinded-Study-Product (OBSP) analysis, adverse event follow-up was censored after the last injection before a termination or a permanent product discontinuation regardless of any delays in injections. If termination or a permanent product discontinuation occurred prior to their first injection, the participant's follow-up time was censored at the termination or permanent product discontinuation date +1 day. If termination or a permanent product discontinuation occurred after the first injection, the participants follow-up time was censored 6 weeks after the Week 5 injection, if that was the last injection, or 10 weeks after the last injection for subsequent injections.

Analysis populations are listed below.	
Population	Definition / Criteria
Randomized Population	<ul style="list-style-type: none"> All participants who were randomized.
Intent-to-treat (ITT)	<ul style="list-style-type: none"> All participants who were randomized, excluding those who were inappropriately enrolled.
mITT	<ul style="list-style-type: none"> The ITT population, excluding those who were found to be HIV infected at randomization.
Per Protocol (PP)	<ul style="list-style-type: none"> The mITT population excluding all participants with protocol violations that were judged to be exclusionary from the per-protocol population.
Injection (Step 2) Efficacy Population	<ul style="list-style-type: none"> The mITT population who received at least 1 injection and were uninfected at the time of the first injection. <p>Analysis period: Follow-up time will include primary analysis study time from the time of the first injection through the completion of the blinded injection phase of study follow-up.</p>
Safety	<ul style="list-style-type: none"> All ITT participants who received at least 1 dose of oral or injectable product.
Injection (Step 2) Safety Population	<ul style="list-style-type: none"> All Safety Population participants who received at least 1 injection during Step 2.
Longitudinal pharmacokinetics (PK) CAB Concentration Population	<p>A longitudinal evaluation of CAB PK in the CAB group was conducted in 150 participants who received all injections up through Week 57, selected with the following regional distribution</p> <ul style="list-style-type: none"> 40% cisgender women <25 years of age at enrollment 40% cisgender women between 25 and 30 years of age at enrolment 20% cisgender women \geq (greater than or equal to) 30 years of age at enrollment <p>This population was used for the CAB concentration listing and to enhance the population represented in the global modelling of CAB-LA PK.</p>
TDF/FTC Adherence Population	<ul style="list-style-type: none"> Cohort of approximately 400 participants randomly selected at Baseline from the oral TDF/FTC group.

Pregnancy Population	<ul style="list-style-type: none"> All participants who had a positive pregnancy test result while on treatment
Confirmed Pregnancy Population	<ul style="list-style-type: none"> All participants who had a positive pregnancy test result while on treatment that was followed by a positive confirmatory test result at least 4 weeks later or confirmation by another method (e.g., ultrasound, full- or pre-term live birth or investigator assessment consistent with active pregnancy).
Seroconverters	<ul style="list-style-type: none"> <i>Primary Seroconverter Population</i> - All ITT participants who were HIV-uninfected at randomization and acquired HIV infection during the primary analysis follow-up. <i>Infected at Enrollment Seroconverter Population</i> - All ITT participants who were determined to be HIV-infected at randomization.

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

Demographic characteristics were generally similar between treatment groups. The majority of participants were Black, ≤ 35 years of age, and had a screening modified VOICE risk score of ≥ 5 . Just over half of participants had a main or primary partner and the majority had some secondary schooling.

Participant Demographics (Randomized Population)

Demographic Characteristic	CAB (N=1614)	TDF/FTC (N=1610)
Age (years), n		
Mean (SD)	26.0 (5.7)	26.0 (5.8)
Median	25.0	25.0
Minimum, maximum	18, 44	18, 45
18 to 25 age group	929 (58)	921 (57)
26 to 35 age group	547 (34)	554 (34)
36 to 45 age group	138 (9)	135 (8)
<25 age group	800 (50)	794 (49)
Modified VOICE Risk Score at Screening, n (%)		
<5	327 (20)	345 (21)
≥ 5	1287 (80)	1265 (79)

Race, n (%)		
Asian	2 (<1)	3 (<1)
Black or African American ^a	1612 (>99)	1606 (>99)
White	0 (0)	1 (<1)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	1614 (100)	1610 (100)
Sex Assigned at Birth		
Male	0	0
Female	1614 (100)	1610 (100)
Self-Identified Gender		
Male	0	3 (<1)
Female	1612 (>99)	1607 (>99)
Transgender Male (female to male)	2 (<1)	0
Marital Status		
Married/Civil Union/Legal Partnership	169 (10)	174 (11)
Living with Primary or Main Partner	106 (7)	118 (7)
Have Primary or Main Partner, Not Living Together	869 (54)	860 (53)
Single/Divorced/Widowed	465 (29)	454 (28)
Other	5 (<1)	4 (<1)
Employment status		
Full-time Employment	236 (15)	220 (14)
Part-time Employment	215 (13)	207 (13)
Not Employed	1163 (72)	1183 (73)
Highest Education		
No Schooling	20 (1)	12 (1)
Primary School	251 (16)	255 (16)
Secondary School	1154 (71)	1182 (73)
Technical Training	48 (3)	41 (3)
College/University or Higher	141 (9)	120 (7)
BMI (kg/m ²)		
Mean (SD)	27 (6.2)	27 (5.9)
Median	25.7	25.6
Minimum, maximum	16.4, 54.3	15.0, 51.3
<30	1149 (71)	1180 (73)
≥30	465 (29)	430 (27)

a. Black or African American is an FDA race category. There were no African American participants in this study.

20. Efficacy/PK/ HIV drug resistance/patient-reported outcomes results

Efficacy:

The primary efficacy analysis demonstrated that the PrEP regimen of CAB LA dosed every 2 months is superior ($p < 0.0001$) to the daily oral regimen of TDF/FTC in preventing acquisition of HIV-1 infection based on the rate of incident HIV-1 infections in Steps 1 and 2. The hazard ratio of 0.11 (95% CI: 0.04, 0.31) in the analysis indicates an 89% reduction in the incidence of HIV infections for participants randomized to receive CAB compared with participants randomized to receive TDF/FTC.

Consistent with the outcome of the primary efficacy analysis, the supportive analysis with OBSP (on blinded study product) censoring of the Injection Step 2 Efficacy Population demonstrated that the CAB regimen was superior ($p = 0.0034$) to the TDF/FTC regimen for the prevention of HIV acquisition in Step 2; this analysis only includes participants who initiated injections. The hazard ratio of 0.05 (95% CI: 0.01, 0.37) in this analysis indicates an 95% reduction in the incidence of HIV infections for the CAB group compared with the TDF/FTC group while participants remained on blinded injection study product.

Summary of Cox Proportional Hazards Regression Model for Time-to-Infection

	CAB	TDF/FTC	Hazard Ratio (95% CI) ^a	Superiority p-value
mITT Population^b				
n	1614	1610		
Number of participants infected	4	36	Cox regression	
			0.11 (0.04, 0.31)	<0.0001
			Bias-adjusted, corrected for early stopping ^c	
			0.12 (0.05, 0.31)	<0.0001
Person-years	1961	1946		

Incidence rate (per 100 person-years [PY])	0.20	1.85		
95% CI for incidence rate ^d (per 100 PY)	0.06, 0.52	1.30, 2.56		
Injection Step 2 Efficacy Population (On Blinded Study Product)				
n	1495	1494		
Number of participants infected	1 ^e	20	0.05 (0.01, 0.37)	0.0034
Person-years	1413	1431		
Incidence rate (per 100 PY)	0.07	1.40		
95% CI for incidence rate ^d (per 100 PY)	0.00, 0.39	0.85, 2.16		

Note: The p-values are two-sided.

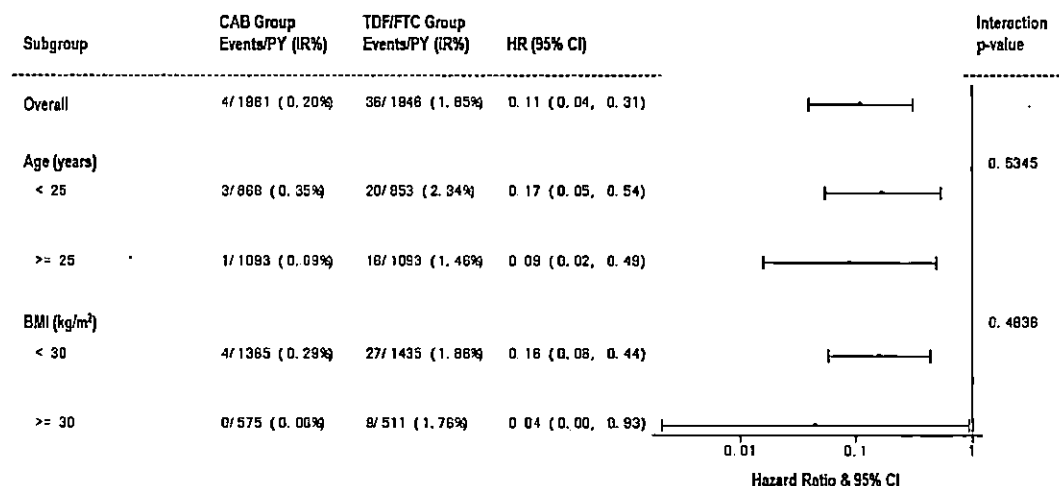
- a. Hazard ratio <1.0 indicates a lower risk on CAB as compared to TDF/FTC. The hazard ratio is based on a Cox proportional hazards model stratified by site.
- b. Efficacy analyses using the mITT Population include data from Steps 1 and 2 as well as from participants who discontinued study product altogether and moved to annual follow-up in Step 1 or 2.
- c. The bias-adjusted hazard ratio, CI, and p-value account for the group sequential trial design and the decision to stop the trial at the second interim analysis. This was calculated outside of this report using additional data from the first interim analysis that is not part of the submission data package used for this report.
- d. The 95% CI for incidence rate was calculated using the exact Poisson method.
- e. The analysis with OBSP censoring did not count 1 of 2 total participants who seroconverted during Step 2; 1 of these participants had several delayed injections outside of the protocol allowance windows, and the OBSP analysis follow-up time was censored at the last non-delayed injection, resulting in the seroconversion event for this participant not being counted in the OBSP analysis.

Findings from the per-protocol analysis, conducted using the Per Protocol (PP) Population, also supported the outcome of the primary analysis and demonstrated that the CAB LA regimen was superior ($p < 0.0001$) to the oral TDF/FTC regimen for the prevention of HIV1 acquisition during Steps 1 and 2 (HR: 0.11; 95% CI: 0.04, 0.31).

Findings from subgroup analyses of key subgroups (age < vs. ≥ 25 years and body mass index [BMI] < vs. ≥ 30 kg/m²) were consistent with the overall comparison. As shown in the forest plot, for each subgroup category, there was a lower rate of incident HIV1 infections observed for participants in the CAB group relative to participants in

the TDF/FTC group.

Forest Plot with Hazard Ratio by Randomization Group and Subgroups for Steps 1 and 2 (mITT Population)



Note: The hazard ratios and plots are generated from separate Cox proportional hazards models for each subgroup, with treatment arm as the main effect and stratified by site. The p-values for each subgroup are from a type III test of the interaction term in a Cox proportional hazards model on the entire population with treatment arm and subgroup as main effect and a treatment arm by subgroup interaction.

Note: Firth's method was used to estimate the hazard ratio and confidence interval when a subgroup had 0 infections.

Note: Efficacy analyses using the mITT Population include data from Steps 1 and 2 as well as from participants who discontinued study product altogether and moved to annual follow-up in Step 1 or 2.

Pharmacokinetics:

CAB Seroconversion Population

At the time of the interim analysis (05 November 2020), 4 of the 1614 participants randomized to CAB were confirmed to have HIV infection, resulting in an incident infection rate of 0.20/100 PY. All available plasma samples from enrollment through the interim analysis, including visits after discontinuation of the CAB study product,

were analyzed for each participant in the Seroconversion Population.

Two participants acquired HIV infection during the active Injection Phase of the study (Step 2). One participant experienced 3 delayed injections outside of the protocol allowance windows with a 5.7-week interval between Injections 1 and 2, a 15.1-week interval between Injections 5 and 6, and a 16.1-week interval between Injections 8 and 9; during the Injection Phase of the study, plasma CAB concentrations were >8x PA-IC90 at all visits prior to the first HIV positive visit at Week 73 when plasma CAB was 0.416 µg/mL (1-4x PA-IC90).

One participant had plasma CAB concentrations of 0.557 µg/mL (1-4x PA-IC90) and 0.841 µg/mL (4-8x PA-IC90) at Weeks 6 and 9, respectively, 1- and 4-weeks following the initiation injection. Subsequent concentrations were >8x PA-IC90 through the first HIV positive visit at Week 33, when a plasma CAB concentration of 2.58 µg/mL was observed.

Two participants acquired HIV infection in the absence of recent exposure to CAB; neither received CAB LA injections. One participant had nonquantifiable plasma CAB concentrations at all evaluable visits; the first HIV positive visit occurred 10.9 weeks after enrollment (7.4 weeks after the end of Step 1).

One participant was nonadherent to oral CAB and had 2 quantifiable concentrations <1x PA-IC90 (0.166 µg/mL) and 1 between 1-4x PA-IC90 (0.664 µg/mL) during the oral lead-in (OLI). This participant became pregnant ~ 4 weeks post enrollment and was offered open-label TDF/FTC. The first HIV positive visit for this participant occurred 57.1 weeks after enrollment and 52 weeks after the last quantifiable plasma CAB concentration.

Participants with Seroconversions During Active Injections (Step 2) (CAB Seroconversion Population)

Total No. of Injections	No. of Injections prior to HIV+ diagnosis	HIV+ Visit	Δ Time from HIV+ Visit and Prior Injection	Plasma CAB (µg/mL)	
				Week 9	HIV+ Visit

9	8	Week 73	16 weeks	4.04	0.416
5	4	Week 33	8 weeks	0.841	2.58

CAB Longitudinal PK Population

Plasma samples of interest were pre-selected for inclusion in the CAB LA Longitudinal PK analysis to provide additional data in groups underrepresented across the CAB program. The selected participants and time points for analysis are not intended to represent data from the entire participant population randomized to the CAB study group. Participants were identified for inclusion in the Longitudinal PK population based on receiving timely injections (within \pm 1-week of scheduled visits) through Week 57, with no missed injections. High variability at Week 5 prior to the initiation injection may reflect low compliance to oral CAB during OLI.

Summary of Plasma CAB Concentrations at Select Visits following CAB LA in Participants <25 years and \geq 25 years old and Overall (CAB Longitudinal PK Population, n=150)

Visit	Age <25 years ^a (N=60)		Age \geq 25 years ^b (N=90)		Overall (N=150)	
	n/ imputed ^c	Plasma CAB (μ g/mL)	n/ imputed ^c	Plasma CAB (μ g/mL)	n/ imputed ^c	Plasma CAB (μ g/mL)
Week 5 (predose Injection 1) (24h post last oral dose)	60/4	2.35 [1.35, 4.07] (964)	89/2	3.70 [2.70, 5.08] (293)	149/6	3.08 [2.30, 4.11] (486)
Week 6 (1-week post Injection 1)	37/0	1.75 (1.43, 2.15) (68)	60/0	1.38 (1.17, 1.62) (69)	97/0	1.51 [1.33, 1.72] (70)

Week 9 (predose Injection 2) (After initiation injection)	60/0	1.53 [1.30, 1.81] (71)	89/0	1.44 [1.29, 1.61] (56)	149/0	1.48 [1.35, 1.62] (62)
Week 17 (predose Injection 3)	60/1	2.05 [1.67, 2.52] (93)	88/0	2.07 [1.91, 2.23] (37)	148/1	2.06 [1.88, 2.26] (62)
Week 25 (predose Injection 4)	38/0	2.72 [2.42, 3.05] (37)	61/0	2.26 [2.08, 2.45] (33)	99/0	2.42 [2.26, 2.59] (35)
Week 41 (predose Injection 6)	60/0	2.84 [2.60, 3.11] (35)	90/0	2.40 [2.25, 2.56] (31)	150/0	2.57 [2.44, 2.71] (34)
Week 42 (1-week post Injection 6)	60/1	3.40 [2.75, 4.19] (97)	88/1	3.21 [2.78, 3.71] (77)	148/2	3.28 [2.91, 3.70] (85)
Week 49 (predose Injection 7)	22/0	2.78 [2.31, 3.35] (44)	28/1	2.01 [1.35, 3.00] (138)	50/1	2.32 [1.83, 2.93] (100)
Week 57 (predose Injection 8)	16/0	3.25 [2.77, 3.81] (31)	34/0	2.45 (2.14, 2.80] (40)	50/0	2.68 [2.41, 2.98] (39)

Geometric mean [95% CI] (CVb%)

- Median (range) 21 (18 to 24) years
- Median (range) 27.5 (25 to 43) years
- NQ values were imputed to ½ LLOQ (0.0125 µg/mL) for statistical summaries.

TDF/FTC Seroconversion Population

Plasma TFV and intraerythrocytic TFV-DP in DBS were evaluated in participants with incident infection randomized to the TDF/FTC group. DBS was sparsely sampled. Based on both plasma and DBS results, 1/36 participants yielded drug concentrations consistent with ≥4 doses/week at the time proximal to the first HIV positive visit.

TDF/FTC Adherence Population

Overall, 44% (843/1912) of evaluated samples yielded plasma TFV concentrations consistent with 7 doses per week and 52% (1001/1912) of evaluated samples yielded plasma TFV concentrations consistent with ≥ 4 doses per week; short-term adherence of 7 doses per week decreased from 62% (249/404) at Week 4 to 35% (40/114) at Week 81 and adherence of ≥ 4 doses per week decreased from 72% (291/404) at Week 4 to 39% (45/114) at Week 81. When averaged across visits, 46% (196/404) of participants in the TDF/FTC Adherence Population had plasma TFV concentrations consistent with 7 doses per week.

Due to sparse DBS sampling at 24-week intervals, there were fewer TFV-DP concentrations than plasma TFV concentrations available for the TDF/FTC Adherence Population. Overall, 5% (59/1090) of evaluated DBS samples yielded TFV-DP concentrations consistent with 7 doses per week and 26% (280/1090) of evaluated samples yielded TFV-DP concentrations consistent with ≥ 4 doses per week. Adherence of 7 doses per week decreased from 9% (32/365) at Week 4 to 5% (6/115) at Week 81, and adherence of ≥ 4 doses per week decreased from 41% (151/365) at Week 4 to 18% (21/115) at Week 81. When averaged across visits, 3% (11/395) of participants in the TDF/FTC Adherence Population had DBS TFV-DP concentrations consistent with 7 doses per week.

HIV Drug Resistance:

At the time of the interim analysis (05 November 2020), 4 HIV incident infections had been identified in the CAB group. Two infections occurred in women with no recent oral CAB exposure and no injections, and 2 occurred during the injection phase of the study; 36 infections occurred in the TDF/FTC group.

HIV genotyping results were available for 3 of the 4 CAB group participants. One of the 3 participants had an integrase mutation at the first viremic visit (L74I). This mutation is considered to be a polymorphism and was also detected in several participants in the TDF/FTC group.

HIV genotyping results were obtained for 33 of the 36 incident infections in the TDF/FTC group. One participant had both NRTI and NNRTI resistance. Eight other

participants had NNRTI resistance alone. INSTI mutations/polymorphisms were detected in 10 samples.

Patient-Reported Outcomes:

Secondary endpoints from this study help with the interpretation of safety data and provide a robust participant-centered perspective. While direct comparisons between the different modes of administration were not possible due to the study design, participant acceptability with injectable study product was assessed throughout the study period. Although injection site pain was more common in the CAB group, participants reported a high level of overall satisfaction for a long-acting injectable, with dimensions such as convenience, flexibility, ease of use, and discretion being important factors

21. Safety results

Similar proportions of participants in both treatment groups reported at least one AE while on blinded study product (Steps 1 and 2 OBSP). Similar frequencies of non-ISR drug-related AEs were reported for both treatment groups. A greater proportion of participants in the CAB group experienced ISR events compared with participants in the TDF/FTC group. Excluding ISRs, similar proportions of participants in both treatment groups experienced at least one Grade 2 or higher AE.

Overall Summary of OBSP AEs – (OBSP AEs in Steps 1 and 2 - Safety Population; OBSP ISRs in Step 2 - Injection Safety Population)

	CAB (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Any AE	1556 (96)	1540 (96)
Drug-related AEs	1098 (68)	1014 (63)
Any AE, excluding ISRs	1554 (96)	1540 (96)
Drug-related AEs, excluding ISRs	980 (61)	998 (62)
ISR AE ^a	578 (38) ^a	166 (11) ^a
Drug-related ISR AE ^a	575 (38) ^a	163 (11) ^a
Any Grade 2 to 5 AEs	1489 (92)	1480 (92)
Drug-related Grade 2 to 5 AEs	903 (56)	848 (53)
Grade 2 to 5 AEs, excluding ISRs	1482 (92)	1478 (92)

Drug-related Grade 2 to 5 AEs, excluding ISRs	833 (52)	841 (52)
Grade 2 to 5 ISR AEs ^{a,b}	196 (13) ^a	27 (2) ^a
Drug-related ISR Grade 2 to 5 AEs ^a	192 (13) ^a	25 (2) ^a
Any Grade 3 to 5 AEs	265 (16)	274 (17)
Drug-related Grade 3 to 5 AEs	86 (5)	99 (6)
Grade 3 to 5 AEs, excluding ISRs	264 (16)	274 (17)
Drug-related Grade 3 to 5 AEs, excluding ISR	85 (5) ^a	98 (6) ^a
Grade 3 to 5 ISR AEs ^{a,b}	1 (<1)	1 (<1)
Drug-related ISR Grade 3 to 5 AEs ^a	1 (<1) ^a	1 (<1) ^a
AEs leading to discontinuation of study drug	17 (1)	22 (1)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study drug	0	0
ISRs leading to discontinuation of study drug	0	0
Any SAE	25 (2)	33 (2)
Drug-related SAEs	1 (<1)	3 (<1)
Fatal SAEs	2 ^c	0
Drug-related fatal SAEs	0	0

a. N in this category is the number of participants who received at least one injection of study drug (Injection Step 2 Safety Population) in Step 2 only (CAB: N=1519, TDF/FTC: N=1516).

b. No participant experienced a Grade 4 or 5 ISR and 1 participant in each treatment group experienced 1 or more Grade 3 ISRs.

c. An additional AE (hypertensive heart disease) was reported during Step 2 Non-OBSP.

The primary safety endpoint analyses included Grade 2 or higher clinical AEs and laboratory AEs during Steps 1 and 2. During Steps 1 and 2 OBSP, most participants experienced events that were Grade 2 or higher (92% of participants in both the CAB and TDF/FTC groups). The most frequently reported Grade 2 or higher AE in both groups was creatinine renal clearance decreased, which was reported with comparable frequencies in both groups.

Primary Analysis of Grade 2 or Higher OBSP Adverse Events that Occurred in at Least 5% Participants in Either Treatment Group – Steps 1 and 2 (Safety Population)

Preferred Term	CAB (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Number of participants with any AE Grade 2 or higher	1489 (92)	1480 (92)
Creatinine renal clearance decreased	1160 (72)	1192 (74)
Blood creatinine increased	339 (21)	324 (20)
Upper respiratory tract infection	235 (15)	265 (16)
Headache	221 (14)	221 (14)
Urinary tract infection	210 (13)	196 (12)
Injection site pain	172 (11)	19 (1)
Amylase increased	166 (10)	142 (9)
Genitourinary chlamydia infection	146 (9)	147 (9)
Dysfunctional uterine bleeding	146 (9)	142 (9)
Blood glucose decreased	145 (9)	146 (9)
Vulvovaginal candidiasis	125 (8)	145 (9)
Vulvovaginitis trichomonal	123 (8)	108 (7)
Chlamydial infection	107 (7)	138 (9)
Back pain	103 (6)	105 (7)
Metrorrhagia	91 (6)	82 (5)
Menorrhagia	89 (6)	90 (6)
Blood creatine phosphokinase increased	86 (5)	68 (4)
Vaginal discharge	80 (5)	56 (3)
Abnormal loss of weight	79 (5)	103 (6)
Gastroenteritis	76 (5)	74 (5)
Nasopharyngitis	75 (5)	84 (5)
Blood glucose increased	75 (5)	47 (3)
Blood phosphorus decreased	58 (4)	81 (5)

Note: PTs are listed in the order of decreasing frequency in the CAB group.

Note: AEs were coded to preferred term using MedDRA Coding Dictionary Version 23.1

The most commonly reported drug-related event, as determined by the investigator, was creatinine renal clearance decreased both treatment groups (43% participants in both the CAB and TDF/FTC groups).

A total of 3 participants (all in the CAB group and none were reported in the

TDF/FTC group) died, 2 during Step 2 OBSP (PTs hypertensive heart disease and headache) and 1 during Step 2 Non-OBSP (PT cerebrovascular accident). None of the deaths were considered by the investigator to be related to study drug.

The rate of AEs leading to discontinuation of study drug, SAEs and deaths was low across both treatment groups. The proportion of participants with SAEs leading to discontinuation of study drug was low in both treatment groups.

As expected with IM route of administration, ISRs were reported during the Injection Phase. The incidence and severity decreased over time. ISRs were reported more frequently in the CAB group as compared to the TDF/FTC group. Most ISRs were Grade 1 and 2 and considered related to study drug by the investigator, but none were reported as serious. No participants in the CAB group had ISRs that led to discontinuation of study drug.

The number of participants experiencing Hepatotoxicity AESI reported as an AE were balanced across both treatment groups (1 in CAB and 2 in TDF/FTC). The single Hepatotoxicity AESI event occurring in the CAB group was serious, considered unrelated to study drug by the investigator and Grade 4 in severity. 1 of 2 participants in the TDF/FTC group experienced a Grade 3 event of hepatotoxicity which was reported as serious and considered related to study drug by the investigator.

Of the 33 participants with liver-related study product discontinuations, 8 participants receiving CAB were assessed by the HHAC as 'probable' DILI (n=1) or 'possible' DILI (n=7). 7 participants receiving TDF/FTC were assessed by the HHAC as 'probable' DILI (n=2) or 'possible' DILI (n=5).

The proportion of participants reporting Hypersensitivity (HSR) AESIs and Rash AESIs was balanced between the treatment groups (HSR: <1% participants in both the CAB and TDF/FTC groups and Rash: 4% participants in both the CAB and TDF/FTC groups) and no events reported led to study drug discontinuation.

- Overall, <2% in both treatment groups (CAB: 25 participants; TDF/FTC: 21 participants) experienced drug-related AEs of myalgia. The majority of the drug related events in the CAB group occurred >5 days after AEs of injection

	<p>site pain.</p> <p>The proportion of participants with neuropsychiatric events was similar across the treatment groups. Neuropsychiatric AESIs occurring in >1% participants were Sleep Disorder AESIs (5% participants in both the CAB and TDF/FTC groups. All other Neuropsychiatric AESIs occurred in <1% participants.</p> <p>Overall, there was an increase in median weight in both treatment groups, with a slightly higher magnitude of weight gain in the CAB group. Participants in both groups who reached Week 105 showed a similar increase in median weight gain relative to baseline.</p> <p>Review of Seizure AESIs did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC group in the proportion of participants that experienced these AESI. No participant reported PTs of rhabdomyolysis or Pancreatitis AESIs. In addition, there was no clinically relevant impact of CAB on creatinine or creatinine clearance laboratory values.</p> <p>Assessment of kidney function did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC group when assessing Impact on Creatinine AESI or PTs of blood creatinine increased and creatinine renal clearance decreased.</p> <p>A total of 72 participants had 77 pregnancies (49 were confirmed pregnancies, 20 ended before the confirmatory test, and 8 were pending confirmation as of the data cut-off for this report). The frequency and types (e.g., ectopic pregnancies, stillbirths, and elective or spontaneous abortions) were similar between the CAB and TDF/FTC groups.</p>
22. Conclusion (summary)	<p><u>Efficacy</u></p> <p>The efficacy data from HPTN 084 demonstrate a clinically meaningful and statistically significant effect on the prevention of incident HIV infections in cisgender women:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The primary analysis using the mITT Population showed that the PrEP regimen containing CAB LA dosed every 2 months is superior ($p < 0.0001$) to daily oral

TDF/FTC in preventing acquisition of HIV-1 infection in at-risk cisgender women.

- Of 40 incident HIV infections reported for Steps 1 and 2, 4 occurred in the CAB group (incidence rate of 0.20 per 100 PY) and 36 occurred in the TDF/FTC group (incidence rate of 1.85 per 100 PY).
- The primary analysis demonstrated an 89% reduction in the risk of acquiring HIV-1 for the CAB group relative to the TDF/FTC group. The strong treatment effect observed in the primary analysis is consistent with strong protection against HIV-1 acquisition with the use of CAB LA.
- For the Injection Step 2 Efficacy Population with OBSP censoring, there was a 95% reduction in the incidence of HIV-1 infections for the CAB group relative to the TDF/FTC group.
- For the Per Protocol Population, there was an 89% reduction in the incidence of HIV-1 infections for the CAB group relative to the TDF/FTC group.
- The relative rates of HIV-1 acquisition in Step 2 were consistent with the overall observed treatment effect in Steps 1 and 2, demonstrating fewer incident HIV-1 infections in the CAB group compared with the TDF/FTC group.
- The overall rate of HIV acquisition in subgroups analyzed by age and BMI, including participants age <25 years, was consistent with the overall observed treatment effect, demonstrating, for all subgroups, a lower rate of incident HIV-1 infections in participants randomized to the CAB group compared with those randomized to the TDF/FTC group.

Safety

- The CAB PrEP regimen was generally well tolerated with similar frequencies of AEs compared with the TDF/FTC group with the exception of a higher frequency of ISRs in the CAB group.
- The proportion of participants who experienced an SAE was low and similar in both groups.

- When ISRs were excluded, AEs, Grade 2-5 AEs, drug-related AEs, and AEs leading to discontinuation of study drug were reported with similar reporting frequencies across both CAB and TDF/FTC groups.
- Overall, CAB injections were well tolerated. ISRs were generally mild (Grade 1-2) and of short duration and resulted in no study drug discontinuations.
- The frequency of nausea (5%) and vomiting (3%) in the CAB group was less than that observed in the TDF/FTC group, (10% and 6% respectively).
- The frequency of pyrexia was low and similar in both the CAB and TDF/FTC group in this study. In HPTN 084, a temporal association has not been established between Pyrexia Plus events with ISRs or Pyrexia Plus events with injection visits.
- There was one participant who experienced a serious Hepatotoxicity AESI in the CAB group which was considered unrelated to study drug by the investigator and one participant with a serious Hepatotoxicity AESI in the TDF/FTC group which was considered related by the investigator. Of the liver related study drug discontinuations assessed by the HHAC, comparable numbers of these events were assessed as probable or possible DILI across treatment groups.
- No evidence for a risk for HSR in CAB was observed. No HSR AESIs were reported as SAEs in either group. <1% of participants experienced 2 HSR AESI which were assessed as related by the investigator in the CAB group and 9 were assessed as related in the TDF/FTC group. These events were not typical HSR events.
- Overall, the proportion of participants who experienced Rash AESI including drug related events was low and were mostly Grade 1 or 2 in intensity, with no events leading to study drug discontinuation, for both groups.
- Weight gain was similar across both treatment groups, with an increase from Baseline at Week 105, CAB: 3 kg (0, 7.5) and TDF/FTC: 3 kg (0, 7). The median weight gain was consistent throughout the CAB administration period.
- Although the AE of blood glucose increased was reported in a higher

proportion of participants in the CAB group, corresponding lab values do not suggest a trend for hyperglycemia. Furthermore, AE reporting of other relevant terms do not suggest a trend for hyperglycemia or diabetes.

- Based on the available data, there was no temporal relationship between myalgia and injection site reactions.
- No evidence for an increased risk for neuropsychiatric events in the CAB vs. TDF/FTC was observed. Sleep Disorder AESIs were the most commonly reported Neuropsychiatric AESI and occurred in 5% participants in both treatment groups. All other Neuropsychiatric AESIs were balanced between groups and occurred in <1% participants.
- Review of AESI of seizures and seizure-like events, and PTs of rhabdomyolysis, and pancreatitis did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC groups in the proportion of participants that experienced these AESI. In addition, there was no clinically relevant impact of CAB on creatinine or creatinine clearance laboratory values.
- Assessment of kidney function did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC group when assessing Impact on Creatinine AESI or PTs of blood creatinine increased and creatinine renal clearance decreased.
- Data in pregnancy are limited. The types and frequencies of pregnancy outcomes were similar between the treatment groups.
- No gender-based differences for the safety profile of CAB PrEP were identified.
- Overall, CAB PrEP had a favorable safety profile and was generally well tolerated based on the results of this study.

Pharmacokinetics

- CAB LA Q8W delivers sufficient plasma CAB concentrations to provide protection against HIV infection with a seroconversion rate of 0.20/100PY occurring during the injection phase of the study.

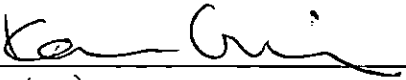
- Of the 4 incident infections observed in the CAB group, three participants either had no recent exposure to CAB or had low drug concentrations of CAB.
- No clinically relevant differences in plasma CAB concentrations were observed between participants <25 years of age or weight <50 kg (n=9) in a subset of samples from pre-selected participants.
- Majority of incident cases of seroconversion in the TDF/FTC group can be explained by poor adherence based on plasma TFV and intraerythrocytic TFV-DP concentrations.
- Overall adherence in the TDF/FTC group was low with 5% (59/1090) of TFV-DP concentrations consistent with 7 doses per week and 26% (280/1090) consistent with ≥4 doses per week and 44% (843/1912) of plasma TFV concentrations consistent with 7 doses per week and 52% (1001/1912) with ≥4 doses per week.

HIV Drug Resistance

- None of 3 participants in the CAB group for whom genotyping results are available developed INSTI resistance mutations. One participant had an integrase polymorphism.
- Participants in the TDF/FTC treatment group who experienced HIV seroconversion had evidence for NRTI, NNRTI and INI resistance on genotyping results, suggesting likely transmitted and possibly treatment-emergent resistance.

Patient-Reported Outcomes

- While injection site pain was more common in the CAB group, participants experienced a high level of overall satisfaction for a long-acting injectable, with dimensions such as convenience, flexibility, ease of use, and discretion being important factors.

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 - 29
Випробування ID-201739

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	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту 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 Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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 3 подвійного сліпого дослідження безпеки та ефективності ін'єкційного каботегравіру тривалої дії у порівнянні з щоденним пероральним TDF/FTC для доконтактної профілактики у ВІЛ-інфікованих жінок (HPTN 084) Дослідження 201739 (HPTN 084)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період клінічного випробування	з [27 листопада 2017] - [05 листопада 2020]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Ботсвана, Кенія, Малаві, Південна Африка, е-Сватіні [колишній Свазіленд], Уганда та Зімбабве
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 3128 фактична кількість суб'єктів дослідження: 3224
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Ефективність: Оцінити порівняльну ефективність перорального застосування каботегравіру/каботегравіру пролонгованої ін'єкційної суспензії для ін'єкцій (CAB/CAB LA) (пероральний прийом та ін'єкції, етапи 1 та 2) порівняно з

щоденним пероральним прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату/емтрицитабіну (TDF/FTC) для профілактики вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-інфекції) (етапи 1 та 2).

- Безпека: Оцінити відносну безпеку перорального CAB/CAB LA (пероральна підготовка та ін'єкції, кроки 1 і 2) порівняно зі щоденним пероральним TDF/FTC для профілактики ВІЛ (етапи 1 і 2).

Вторинні

- Для порівняння захворюваності на ВІЛ серед учасників, які отримували пероральний CAB/CAB LA з щоденним пероральним TDF/FTC (Етапи 1, 2 і 3).
- Для оцінки відносної ефективності перорального CAB/CAB LA порівняно з пероральним TDF/FTC у підгрупах, визначених базовими факторами: віком, вірусом простого герпесу-2 (HSV-2), серостатом*, методом контрацепції* та індексом маси тіла (ВМІ).
- Описати та змоделювати зв'язок між захворюваністю на ВІЛ та концентрацією ліків у кожній групі.
- Для опису розподілу та корелятив концентрації препарату в кожній групі.
- Щоб порівняти прийнятність і переваги для CAB LA проти перорального TDF/FTC.

*ПРИМІТКА: Серостатус ВПГ-2 та аналіз ефективності підгрупи методів контрацепції виходять за межі цього звіту про клінічне дослідження (CSR) і будуть предметом окремого звіту.

Третинний

- Оцінити ризиковану сексуальну поведінку, виміряну за самооцінкою та рівнем випадків інфекцій, що передаються статевим шляхом (STI).
- Для порівняння Grade ≥ 2 частота несприятливих подій (ПР) у жінок із вихідним ВМІ $< \geq 25$ кг/м², у кожній групі дослідження*.
- Щоб порівняти різницю у збільшенні ваги та ВМІ, по руках.
- Порівняти частоту вагітності та результати між групами.
- Оцінити показники резистентності ВІЛ до ліків серед учасників, які заразилися

	<p>ВІЛ під час дослідження серед учасників, які отримували пероральний CAB/CAB LA проти перорального TDF/FTC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для визначення концентрації в плазмі депо медроксипрогестерону ацетату (DMPA), норетистерону енантату (NET-EN) або етоногестрелу при одночасному застосуванні для контрацепції з досліджуваними продуктами (TDF/FTC або CAB LA)*. <p>*ПРИМІТКА: Ці аналізи виходять за межі CSR і будуть предметом окремого звіту.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це поточне рандомізоване, багатоцентрове, 2-рівневе, подвійне сліпе дослідження 3 фази з вивчення безпечності та ефективності CAB LA порівняно з TDF/FTC для профілактики інфікування ВІЛ у ВІЛ-інфікованих жінок в країнах Африки на південь від Сахари (SSA).</p> <p>Для кожного учасника було отримано інформовану згоду перед початком будь-яких процедур дослідження, включаючи будь-які скринінгові оцінки. Процедури скринінгу могли проводитися протягом 1 або більше візитів. Зарахування повинно відбутися протягом 45 днів з моменту забору зразків (за винятком визначення вірусного навантаження ВІЛ, яке повинно бути зібрано та отримано протягом 14 днів з моменту зарахування) для проведення клінічної та лабораторної оцінки та процедур.</p> <p>Відповідні учасники були рандомізовані 1: 1 в 1 з 2 груп і проходили наступні етапи (активні препарати виділені жирним шрифтом):</p> <p>Етап 1 – Фаза перорального введення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ручка А – Щодня ротевий CAB і оральне плацебо TDF/FTC протягом до 5 тижнів* плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо дотримання режиму та пропозицію презервативів. <p>*ПРИМІТКА: Для моніторингу переносимості та безпеки протягом 4 тижнів до введення ін'єкції та для врахування будь-яких затримок у результатах тестування було надано п'ять тижнів перорального CAB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Група В – щодня TDF/FTC і оральне CAB плацебо протягом до 5 тижнів плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та

консультування щодо дотримання режиму та пропозицію презервативів.

Будь-якого учасника, який став ВІЛ-інфікованим під час етапу 1 остаточного припинення використання досліджуваного продукту, було виключено з дослідження та направлено на лікування, пов'язане з ВІЛ.

Учасниці, у яких був перший позитивний тест на вагітність під час Етапу 1 (Тижня 2 або Тижня 4), могли перейти до Етапу 2, якщо наступний тест на вагітність, проведений через 4 тижні після початкового позитивного тесту на вагітність, визначив, що учасниця не була вагітною та дотримувались усіх інших вимог безпеки для переходу до етапу 2 були виконані.

Етап 2 - Фаза введення

- Група А – ін'єкції САВ LA у 2 моменти часу з інтервалом у 4 тижні та кожні 8 тижнів після цього та щоденне пероральне плацебо TDF/FTC, починаючи з 5-го тижня, плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо дотримання режиму та пропозицію презервативів. Ін'єкції склалися з 600 мг САВ LA, введених у вигляді однієї 3 мл внутрішньом'язової ін'єкції.
- Група В – щодня оральний TDF/FTC та внутрішньом'язово плацебо (відповідний носій, ідентичний об'єм активного ін'єкційного препарату в групі А), починаючи з 5-го тижня, плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо прихильності та пропозицію презервативів.

Етап 2 мав тривати, доки не буде досягнуто необхідної кількості кінцевих точок (114), приблизно через 81 тиждень після реєстрації останнього учасника, або доки не буде перетнуто межу зупинки.

Учасники, які передчасно припинили прийом досліджуваного продукту під час Етапу 2 з будь-якої причини, крім ВІЛ-інфекції, були переведені на відкритий TDF/FTC протягом 48 тижнів під час Етапу 2, а потім продовжували проходити щорічне тестування протягом Етапів 2 і 3 (див. нижче). для опису Етап 3).

Будь-якого учасника, який інфікувався ВІЛ під час етапу 2 остаточного припинення прийому досліджуваного продукту, направляли на лікування та спостерігали з інтервалом у квартал протягом приблизно 48 тижнів.

Підтверджені вагітності

Учасники з позитивним тестом на вагітність потребували підтвердження вагітності під час наступного візиту принаймні через чотири тижні. Усіх вагітних учасниць із підтвердженим позитивним результатом тесту на вагітність (через чотири тижні після початкового тесту на вагітність) розкривали, і кожні 12 тижнів проводили дослідження. Незалежно від рандомізації або моменту дослідження, усі вагітні учасниці повинні були потрапити на відкритий TDF/FTC під час першого візиту з позитивним результатом тесту на вагітність і, якщо це підтверджено, протягом вагітності та годування груддю. Жодній учасниці з позитивним тестом на вагітність не призначали CAB, CAB LA або CAB LA плацебо.

Після досягнення результату вагітності, якщо учасниця не годувала грудьми, вона могла відновити відкритий досліджуваний продукт і відвідування відповідно до SOE. Якщо учасниця, яка народила дитину під час дослідження, вирішила годувати грудьми, вона продовжувала відкрити TDF/FTC і спостерігалася відповідно до SOE. Після того, як учасниця закінчила грудне вигодовування, вона могла відновити досліджуваний продукт і відвідування відповідно до SOE. Незасліплені учасники мали можливість повернутися до продукту відкритого дослідження у своїй початковій групі рандомізації (або CAB LA, або пероральний TDF/FTC).

Перебої або припинення тривалої контрацепції (LARC)

У разі порушення контрацепції або якщо неможливо було надати докази контрацепції, учасникам надавали відкритий TDF/FTC протягом 4 тижнів, поки проводився тест на вагітність і вагітність виключалася. Учасники могли відновити сліпе дослідження продукту, коли вагітність була виключена одним або кількома тестами на вагітність.

Учасники, які припинили довгострокову контрацепцію та мали можливість завагітніти, отримували відкрити терапію TDF/FTC протягом періоду, протягом якого вони не отримували LARC протягом 48 тижнів, або під час зачаття та годування груддю. Учасники, які відновили довготривалу контрацепцію після перерви в досліджуваному продукті та у яких не було підтвердженої вагітності протягом цього періоду, могли відновити сліпий досліджуваний продукт (за початковою рандомізацією) після документування негативного тесту на вагітність і якщо були дотримані всі інші стандартні критерії візиту.

	<p>Етап 3 - Етап подальшого спостереження*</p> <ul style="list-style-type: none"> Групи А і В – відкриті щодня TDF/FTC (щоб покрити хвіст ФК для учасників групи А) було надано не пізніше ніж через 8 тижнів після останнього візиту з ін'єкцією на термін до 48 тижнів плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо прихильності, а також пропозицію презервативів. <p>*ПРИМІТКА: Дослідження було розроблено таким чином, щоб включати Етап 3 після того, як буде досягнуто необхідної кількості випадків інфікування ВІЛ. Після завершення Етапу 3 усі учасники мали бути переведені до місцевих служб профілактики ВІЛ. Однак через відповідність попередньо визначеним критеріям припинення для переваги CAB LA над TDF/FTC сліпу, рандомізовану частину дослідження було зупинено достроково, на той час жоден учасник не був переведений на крок 3, запланований протоколом. Це дослідження триває на фазі відкритого розширення.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення включали жіночу стать при народженні, вік від 18 до 45 років на момент скринінгу, бажання та здатність надати інформовану згоду, бажання та здатність пройти всі необхідні процедури дослідження, неактивні/негативні результати тесту на ВІЛ під час скринінгу та реєстрації, сексуально активний (тобто вагінальний статевий акт принаймні два окремі дні за 30 днів до скринінгу), оцінка ≥ 5 з використанням модифікованого показника ризику VOICE і відсутність планів щодо переміщення або виїзду з місця на ≥ 8 тижнів поспіль під час участі в дослідженні. Учасники повинні бути здорові, що підтверджується: розрахований кліренс креатиніну ≥ 60 мл/хв, поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBV) (HBsAg) негативний і придатний для вакцинації, аланінамінотрансфераза < 2 рази вище верхньої межі норми (ULN), загальний білірубін $\leq 2,5$ рази перевищує верхню межу норми, антитіла до вірусу гепатиту С (HCV) негативні, невагітні, відсутність захворювань, які могли б перешкодити проведенню дослідження, і відсутність вживання алкоголю чи речовин, які могли б завадити проведенню дослідження.</p> <p>Якщо учасниця мала репродуктивний потенціал (визначається як жінки в пременопаузі, які не проходили процедуру стерилізації за власним звітом, таку як гістеректомія, двостороння овариєктомія, перев'язка маткових труб або сальпінгектомія), вона повинна мати негативний бета-хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) тест на вагітність (чутливість ≤ 25 мМО/мл), проведені (і результати відомі) у той самий день, що й перед початком застосування досліджуваного продукту(ів), визначеного</p>

	<p>протоколом, під час реєстрації. Учасниця повинна мати документальне підтвердження хірургічної стерилізації, АБО документальне підтвердження відсутності матки (наприклад, гістеректомія), АБО повинна погодитися на використання надійної форми довготривалої контрацепції під час випробування та протягом 52 тижнів після припинення прийому ін'єкційних препаратів тривалої дії, або через 30 днів після припинення прийому перорального досліджуваного продукту зі списку: внутрішньоматкова спіраль (IUD) або внутрішньоматкова система (IUD), яка відповідає <1% частоті відмов, як зазначено на етикетці продукту, гормональний контрацептив, яка відповідає <1% віддачі, коли використовувати послідовно та правильно, як зазначено на етикетці продукту (лише імплантати або ін'єкційні препарати; це виключає комбіновану оральну контрацепцію).</p>		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат</p>	<p>Форма випуску та спосіб застосування</p>	<p>Номери партій виділеного досліджуваного препарату</p>
<p>СAB для перорального прийому</p>	<p>Таблетки по 30 мг Для перорального прийому</p>	<p>162401102 182407622 182409765 192416110</p>	
<p>СAB LA</p>	<p>200 мг/мл Ін'єкційна суспензія</p>	<p>162400223 172406227 182409720 182408222 182412298 192413900 192413897 202418025</p>	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат</p>	<p>Форма випуску та спосіб застосування</p>	<p>Номери партій виділеного досліджуваного препарату</p>
<p>Плацебо, що відповідає таблетованому СAB для перорального прийому</p>	<p>Плацебо, що відповідає таблетованому СAB для перорального прийому</p>	<p>172402358 182412417</p>	
<p>Плацебо СAB, суспензія для ін'єкцій</p>	<p>Інтраліпідна 20% жирова емульсія</p>	<p>НД</p>	

	TDF/FTC для перорального прийому	Таблетка TDF 300 мг/FTC 200 мг Для перорального прийому	V1611B1 V1702B1 V1712B1 V1714B1 V1805B1 V1807B1 V1810B1 VSPZ B304020D B311070D B403462 B409371 B415875 B417967 B427427 B427428 6133702
	Плацебо, що відповідає таблетованому TDF/FTC для перорального прийому	Плацебо, що відповідає таблетованому TDF/FTC для перорального прийому	V1609B1 V1701B1 V1703B1 V1709B1 V1806B1 V1808B1 V1809B1
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Усі супутні ліки/препарати (відпускаються за рецептом і без рецепта), включаючи альтернативні/додаткові ліки/препарати (наприклад, трави, вітаміни тощо), які приймалися протягом 30 днів до реєстрації та будь-коли після цього під час участі в дослідженні, були зібрані в карті учасника дослідження та на дослідження CRF.		

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кінцева точка ефективності: Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапах 1 та 2 <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапах 1, 2, та 3 • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції в учасників у підгрупах із розподілом за базовим віком, статусом HSV-2*, методом контрацепції* та ВМІ <math>< 25 \text{ кг/м}^2</math>* • Концентрація САВ в плазмі в учасників, рандомізованих на САВ/САВ LA • Концентрації TFV/TFV-DP у плазмі та сухому плямі крові (DBS) у підгрупі учасників, рандомізованих до TDF/FTC • Опитування ставлення та бажання використовувати САВ LA та TDF/FTC <p>*ПРИМІТКА: Серостатус HSV-2 та аналіз ефективності підгрупи методів контрацепції виходять за межі цього CSR і будуть предметом окремого звіту.</p> <p>* ПРИМІТКА: Порогове значення ВМІ було змінено з $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ у протоколі до $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ в SAP. Цю зміну було внесено для узгодження з аналізом і звітністю дослідження HPTN 083.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клініко-лабораторні побічні ефекти 2 ступеня або вище
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки щонайменше 3128 учасників планувався продемонструвати перевагу для первинної кінцевої точки.</p> <p><u>Первинний Аналіз ефективності:</u></p> <p>Модифікований ІТТ використовувався як первинна оцінка для порівняння ефективності. Таким чином, будь-який учасник, визначений як ВІЛ-інфікований до рандомізації, був виключений з аналізу. Рівень захворюваності на ВІЛ розраховувався як загальна кількість учасників із підтвердженою випадковою ВІЛ-інфекцією під час спостереження за кроком 1 і етапом 2 (через припинення сліпої частини дослідження),</p>

поділена на людино-роки, накопичені в кожній групі. Були розраховані 95% довірчі інтервали (CI).

Кумулятивну захворюваність протягом подальшого спостереження для кожної групи було розраховано з використанням оцінок ліміту продукту та нанесено на графік із 95% CI.

Ефективність лікування оцінювали як ефект лікування (TE) = 1 - HR. Коефіцієнт ризику (HR), що порівнював CAB LA проти TDF/FTC і 95% CI, було оцінено за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса з групою лікування як єдиною коваріантою, стратифікованою за місцем з використанням даних з кроків 1 і 2, розрізаючи дані на час, коли сліпа частина випробування була зупинена. Гіпотеза H_0 : HR = 1,0 проти H_a : HR \neq 1.0 з використанням $\alpha = 0,05$ було перевірено. Якщо кількість подій була невеликою (<40), тоді р-значення було підтверджено за допомогою тесту перестановки на основі 100 000 випадкових перестановок призначень лікування; якщо була суттєва різниця між перестановкою та асимптотичною процедурою, використовувалося р-значення перестановки.

Первинний Аналіз Безпека:

Первинне попередньо визначене порівняння безпеки між озброєннями ґрунтувалося на всіх ПР з

Максимальним ступенем ≥ 2 . Повідомлення даних про безпеку було описовим і включало всіх учасників, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Для аналізу безпечності продукту у сліпому дослідженні (OBSP) спостереження за побічними явищами цензурувалися після останньої ін'єкції перед припиненням або остаточним припиненням використання продукту, незалежно від будь-яких затримок ін'єкцій. Якщо припинення або постійне припинення продукту відбулося до їхньої першої ін'єкції, час спостереження учасника цензурували на дату припинення або остаточного припинення продукту 1 день. Якщо після першої ін'єкції відбулося припинення або постійне припинення використання продукту, час спостереження учасників цензурували через 6 тижнів після ін'єкції на 5-му тижні, якщо це була остання ін'єкція, або через 10 тижнів після останньої ін'єкції для наступних ін'єкцій.

Популяції для аналізу перераховані нижче.	
Популяція	Визначення / Критерії
Рандомізована популяція	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники, які були рандомізовані.
Популяції ІТТ	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином.
mITT	<ul style="list-style-type: none"> Популяція ІТТ, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації.
Протокольна популяція (ПП)	<ul style="list-style-type: none"> Популяція mITT не включає всіх учасників з порушеннями протоколу, які були визнані такими, що виключаються з популяції за протоколом.
Ін'єкція (Етап 2) Ефективна популяція	<ul style="list-style-type: none"> Популяція mITT, яка отримала принаймні 1 ін'єкцію і була неінфікована на момент першої ін'єкції. <p>Період аналізу: Час спостереження включав час дослідження первинного аналізу з моменту першої ін'єкції до завершення фази сліпих ін'єкцій спостереження дослідження.</p>
Безпека	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники ІТТ, які отримали принаймні 1 дозу перорального або ін'єкційного препарату.
Ін'єкції (Етап 2) Безпека популяції	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники групи безпеки, які отримали принаймні 1 ін'єкцію під час етапу 2.
Продовжня фармакокінетика (РК) САВ Концентрація Популяція	<p>Продовжню оцінку САВ РК у групі САВ проводили у 150 учасників, які отримували всі ін'єкції до 57-го тижня, відібраних за наступним регіональним розподілом</p> <ul style="list-style-type: none"> 40% цисгендерних жінок віком до 25 років на момент реєстрації 40% цисгендерних жінок віком від 25 до 30 років на момент зарахування 20% цисгендерних жінок \geq (більше або дорівнює) 30 років на момент зарахування <p>Ця популяція була використана для складання переліку концентрацій САВ і для розширення популяції, представленої в глобальному моделюванні САВ-LA РК.</p>
Популяція прихильності до лікування TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> Когорта з приблизно 400 учасників, випадково обраних на початковому етапі з групи перорального TDF/FTC.
Вагітність населення	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники, які мали позитивний результат тесту на вагітність під час лікування

	<p>Населення з підтвердженою вагітністю</p>	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасниці, які отримали позитивний результат тесту на вагітність під час лікування, за яким послідував позитивний підтверджуючий результат тесту щонайменше через 4 тижні або підтвердження іншим методом (наприклад, УЗД, доношені або недоношені живі пологи або оцінка дослідника, що відповідає активній вагітності). 																																				
	<p>Сероперетворювачі</p>	<ul style="list-style-type: none"> Первинна популяція сероконвертерів- всі учасники ІТТ, які не були ВІЛ-інфіковані на момент рандомізації та набули ВІЛ-інфекцію під час первинного аналітичного спостереження. Популяція сероконвертерів- всі учасники ІТТ, які були визначені як ВІЛ-інфіковані під час рандомізації. 																																				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики в цілому були схожими між групами лікування. Більшість учасників були чорношкірими, ≤ 35 років, і мав скринінговий модифікований показник ризику VOICE ≥ 5. Трохи більше половини учасників мали основного партнера, а більшість мали середню освіту.</p> <p>Демографічні дані учасників (рандомізована популяція)</p> <table border="1" data-bbox="1021 820 2123 1289"> <thead> <tr> <th>Демографічна характеристика</th> <th>SAB (N=1614)</th> <th>TDF/FTC (N=1610)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років), n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>26,0 (5,7)</td> <td>26,0 (5,8)</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>25,0</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>Мінімум, максимум</td> <td>18, 44</td> <td>18, 45</td> </tr> <tr> <td>від 18 до 25 років</td> <td>929 (58)</td> <td>921 (57)</td> </tr> <tr> <td>від 26 до 35 років</td> <td>547 (34)</td> <td>554 (34)</td> </tr> <tr> <td>від 36 до 45 років</td> <td>138 (9)</td> <td>135 (8)</td> </tr> <tr> <td>< 25 років</td> <td>800 (50)</td> <td>794 (49)</td> </tr> <tr> <td>Модифікований показник ризику VOICE під час скринінгу, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><5</td> <td>327 (20)</td> <td>345 (21)</td> </tr> <tr> <td>≥ 5</td> <td>1287 (80)</td> <td>1265 (79)</td> </tr> </tbody> </table>		Демографічна характеристика	SAB (N=1614)	TDF/FTC (N=1610)	Вік (років), n			Середнє значення (SD)	26,0 (5,7)	26,0 (5,8)	Медіана	25,0	25,0	Мінімум, максимум	18, 44	18, 45	від 18 до 25 років	929 (58)	921 (57)	від 26 до 35 років	547 (34)	554 (34)	від 36 до 45 років	138 (9)	135 (8)	< 25 років	800 (50)	794 (49)	Модифікований показник ризику VOICE під час скринінгу, n (%)			<5	327 (20)	345 (21)	≥ 5	1287 (80)	1265 (79)
Демографічна характеристика	SAB (N=1614)	TDF/FTC (N=1610)																																				
Вік (років), n																																						
Середнє значення (SD)	26,0 (5,7)	26,0 (5,8)																																				
Медіана	25,0	25,0																																				
Мінімум, максимум	18, 44	18, 45																																				
від 18 до 25 років	929 (58)	921 (57)																																				
від 26 до 35 років	547 (34)	554 (34)																																				
від 36 до 45 років	138 (9)	135 (8)																																				
< 25 років	800 (50)	794 (49)																																				
Модифікований показник ризику VOICE під час скринінгу, n (%)																																						
<5	327 (20)	345 (21)																																				
≥ 5	1287 (80)	1265 (79)																																				

Раса, n (%)		
Азіатська раса	2 (<1)	3 (<1)
Чорношкірі або афро-американці а	1612 (> 99)	1606 (> 99)
Європеїдна раса	0 (0)	1 (<1)
Етнічна приналежність, n (%)		
Не Латиноамериканці або латиноамериканці	1614 (100)	1610 (100)
Стать призначається при народженні		
Чоловіча	0	0
Жінки	1614 (100)	1610 (100)
Самовизначена стать		
Чоловіча	0	3 (<1)
Жінки	1612 (> 99)	1607 (> 99)
Трансгендерний чоловік (від жінки до чоловіка)	2 (<1)	0
Сімейний стан		
Одружений/Цивільний союз/Юридичне партнерство	169 (10)	174 (11)
Проживання з основним або основним партнером	106 (7)	118 (7)
Є основний або основний партнер, не живуть разом	869 (54)	860 (53)
Неодружений/розлучений/вдівець	465 (29)	454 (28)
Інше	5 (<1)	4 (<1)
Зайнятість		
Повна зайнятість	236 (15)	220 (14)
Неповна зайнятість	215 (13)	207 (13)
Не працює	1163 (72)	1183 (73)
Вища освіта		
Без навчання	20 (1)	12 (1)
Початкова школа	251 (16)	255 (16)
Середня школа	1154 (71)	1182 (73)
Технічна підготовка	48 (3)	41 (3)
Коледж/університет або вище	141 (9)	120 (7)
BMI (кг/м ²)		
Середнє значення (SD)	27 (6,2)	27 (5,9)
Медіана	25,7	25,6
Мінімум, максимум	16,4, 54,3	15,0, 51,3
<30	1149 (71)	1180 (73)
≥30	465 (29)	430 (27)

	а. Чорношкірий або афроамериканець є расовою категорією FDA. У цьому дослідженні не було афроамериканських учасників.																																					
20. Результати ефективності	<p>Ефективність:</p> <p>Аналіз первинної ефективності продемонстрував, що режим PrEP CAB LA, який вводиться кожні 2 місяці, є кращим ($p < 0,0001$) порівняно з щоденним пероральним режимом TDF/FTC у запобіганні зараженню ВІЛ-1, виходячи з частоти інфікування ВІЛ-1 у кроках 1 і 2. Відношення ризиків 0,11 (95% CI: 0,04, 0,31) в аналізі вказує на 89% зниження частоти ВІЛ-інфекцій для учасників, рандомізованих для отримання CAB, порівняно з учасниками, рандомізованим для отримання TDF/FTC.</p> <p>Відповідно до результатів первинного аналізу ефективності, допоміжний аналіз із цензуруванням OBSP (на сліпому досліджуваному продукті) популяції ефективності ін'єкційного етапу 2 продемонстрував, що схема CAB була кращою ($p = 0,0034$) порівняно зі схемою TDF/FTC для профілактики зараження ВІЛ на етапі 2; цей аналіз включає лише учасників, які почали ін'єкції. Коефіцієнт ризику 0,05 (95% CI: 0,01, 0,37) у цьому аналізі вказує на зниження рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію на 95% у групі CAB порівняно з групою TDF/FTC, в той час як учасники залишалися на сліпому ін'єкційному досліджуваному препараті.</p> <p>Короткий опис моделі регресії пропорційних ризиків Кокса для часу до інфікування</p> <table border="1" data-bbox="1010 965 2119 1425"> <thead> <tr> <th></th> <th>CAB</th> <th>TDF/FTC</th> <th>Відношення ризиків (95% CI)^a</th> <th>Перевага р-значення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Населення mITT^b</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>1614</td> <td>1610</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Кількість інфікованих учасників</td> <td rowspan="3">4</td> <td rowspan="3">36</td> <td colspan="2">Регресія Кокса</td> </tr> <tr> <td>0,11 (0,04, 0,31)</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">З поправкою на зміщення, з поправкою на ранню зупинку^c</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,12 (0,05, 0,31)</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Пацієнт-років</td> <td>1961</td> <td>1946</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					CAB	TDF/FTC	Відношення ризиків (95% CI) ^a	Перевага р-значення	Населення mITT^b					n	1614	1610			Кількість інфікованих учасників	4	36	Регресія Кокса		0,11 (0,04, 0,31)	<0,0001	З поправкою на зміщення, з поправкою на ранню зупинку ^c					0,12 (0,05, 0,31)	<0,0001	Пацієнт-років	1961	1946		
	CAB	TDF/FTC	Відношення ризиків (95% CI) ^a	Перевага р-значення																																		
Населення mITT^b																																						
n	1614	1610																																				
Кількість інфікованих учасників	4	36	Регресія Кокса																																			
			0,11 (0,04, 0,31)	<0,0001																																		
			З поправкою на зміщення, з поправкою на ранню зупинку ^c																																			
			0,12 (0,05, 0,31)	<0,0001																																		
Пацієнт-років	1961	1946																																				

Рівень захворюваності (на 100 людино-років [PY])	0,20	1,85		
95% СІ для рівня захворюваності ^d (за 100 PY)	0,06, 0,52	1,30, 2,56		
Популяція ефективності етапу 2 ін'єкції (на продукті сліпого дослідження)				
n	1495	1494		
Кількість інфікованих учасників	1 р. ^e	20	0,05 (0,01, 0,37)	0,0034
Пацієнт-років	1413	1431		
Рівень захворюваності (на 100 PY)	0,07	1,40		
95% СІ для рівня захворюваності ^d (за 100 PY)	0,00, 0,39	0,85, 2,16		

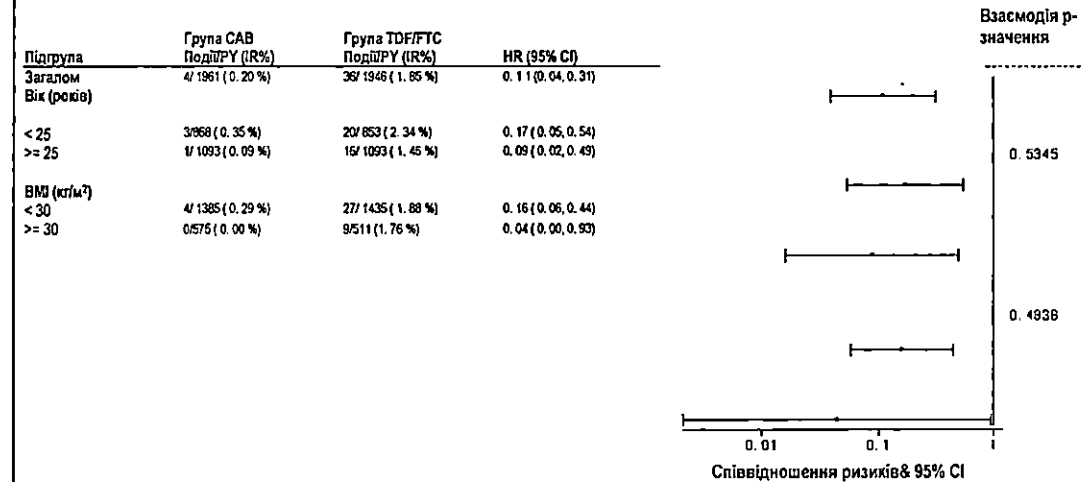
Примітка: Значення р-величин є двосторонніми.

- Відношення ризиків <1,0 вказує на нижчий ризик на САВ порівняно з TDF/FTC. Коефіцієнт ризику базується на моделі пропорційних ризиків Кокса, стратифікованої за місцем.
- Аналіз ефективності з використанням mITT популяції включає дані з кроків 1 і 2, а також від учасників, які повністю припинили використання досліджуваного продукту та перейшли до щорічного спостереження на етапі 1 або 2.
- Коригований на зміщення коефіцієнт ризику, СІ та р-значення враховують схему групового послідовного випробування та рішення припинити випробування під час другого проміжного аналізу. Це було розраховано за межами цього звіту з використанням додаткових даних з першого проміжного аналізу, який не є частиною пакета даних для подання, використаного для цього звіту.
- 95% СІ для рівня захворюваності розраховували за допомогою точного методу Пуассона.
- Аналіз із цензуруванням OBSP не враховував 1 із 2 учасників, у яких відбулася сероконверсія під час Етапу 2; 1 із цих учасників мав декілька відкладених ін'єкцій за межами дозволених вікон протоколу, і час спостереження за аналізом OBSP був цензурований під час останньої невідкладеної ін'єкції, що призвело до того, що подія сероконверсії для цього учасника не враховувалася в аналізі OBSP.

Результати аналізу за протоколом, проведеного з використанням популяції за протоколом (PP), також підтвердили результати первинного аналізу та продемонстрували, що схема САВ LA була кращою ($p < 0,0001$) за пероральний режим TDF/FTC для профілактики зараження ВІЛ1 під час кроків 1 і 2 (HR: 0,11; 95% СІ: 0,04, 0,31).

Висновки підгрупового аналізу ключових підгруп (вік < проти ≥ 25 років та індекс маси тіла [BMI] < проти ≥ 30 кг/м²) узгоджувалися із загальним порівнянням. Як показано на лісовій ділянці, для кожної категорії підгрупи, було спостерігається нижчий рівень інфікування ВІЛ-1 для учасників групи САВ відносно учасників групи TDF/FTC.

Forest Plot з Hazard Ratio при Randomization Group та Subgroups для Етапу 1 та 2 (mITT Популяція)



Примітка: Співвідношення ризиків і графіки створені з окремих моделей пропорційних ризиків Кокса для кожної підгрупи, з групою лікування як основним ефектом і стратифікованими за місцем. Р-значення для кожної підгрупи отримано з тесту типу III терміну взаємодії в моделі пропорційних ризиків Кокса для всієї популяції з групою лікування та підгрупою як основним ефектом та взаємодією групи лікування за підгрупами.

Примітка: Метод Ферта використовувався для оцінки коефіцієнта ризику та довірчого інтервалу, коли в підгрупі було 0 інфекцій.

Примітка: Аналіз ефективності з використанням mITT Population включає дані з кроків 1 і 2, а також від учасників, які повністю припинили використання досліджуваного продукту та перейшли до щорічного спостереження на етапі 1 або 2.

Фармакокінетика:

Популяція сероконверсії САВ

Під час проміжного аналізу (05 листопада 2020 р.) у 4 із 1614 учасників, рандомізованих у САВ, було підтверджено ВІЛ-інфекцію, що призвело до рівня інфікування 0,20/100 РУ. Усі доступні зразки плазми від реєстрації до проміжного аналізу, включаючи візити після припинення використання продукту дослідження САВ, були проаналізовані

для кожного учасника в популяції сероконверсії.

Два учасники заразилися ВІЛ під час фази активної ін'єкції дослідження (Етап 2). В одного учасника було зроблено 3 відкладені ін'єкції за межами дозволених вікон протоколу з 5,7-тижневим інтервалом між ін'єкціями 1 і 2, 15,1-тижневим інтервалом між ін'єкціями 5 і 6 і 16,1-тижневим інтервалом між ін'єкціями 8 і 9; під час ін'єкційної фази дослідження концентрація САВ у плазмі була >8x PA-IC90 під час усіх візитів до першого ВІЛ-позитивного візиту на 73-му тижні, коли САВ у плазмі становила 0,416 $\mu\text{g}/\text{мл}$ (1-4x PA-IC90).

Один учасник мав концентрацію САВ у плазмі 0,557 $\mu\text{g}/\text{мл}$ (1-4x PA-IC90) і 0,841 $\mu\text{g}/\text{мл}$ (4-8x PA-IC90) на тижні 6 і 9, відповідно, через 1 і 4 тижні після початкової ін'єкції. Подальші концентрації становили >8x PA-IC90 через перше ВІЛ-позитивне відвідування на 33-му тижні, коли концентрація САВ у плазмі становила 2,58 $\mu\text{g}/\text{мл}$.

Двоє учасників отримали ВІЛ-інфекцію за відсутності нещодавнього контакту з САВ; ніхто не отримував ін'єкції САВ LA. Один учасник мав концентрації САВ у плазмі крові, які не піддавалися кількісному вимірюванню, під час усіх відвідувань, які підлягали оцінці; перше ВІЛ-позитивне відвідування відбулося через 10,9 тижня після реєстрації (7,4 тижня після завершення етапу 1).

Один учасник не дотримувався орального САВ і мав 2 кількісно визначені концентрації <1x PA-IC90 (0,166 $\mu\text{g}/\text{мл}$) і 1 між 1-4x PA-IC90 (0,664 $\mu\text{g}/\text{мл}$) під час перорального введення (OLI). Ця учасниця завагітніла приблизно через 4 тижні після зарахування, і їй запропонували відкритий TDF/FTC. Перше ВІЛ-позитивне відвідування для цього учасника відбулося через 57,1 тижня після реєстрації та через 52 тижні після останньої концентрації САВ у плазмі крові.

Учасники з сероконверсією під час активних ін'єкцій (крок 2) (популяція сероконверсії САВ)

Загальна кількість ін'єкцій	Кількість ін'єкцій до встановлення ВІЛ+	ВІЛ+ візит	Δ Час від візиту ВІЛ+ та попередньої ін'єкції	Plasma САВ ($\mu\text{g}/\text{мл}$)	
				Тиждень 9	ВІЛ+ візит

9	8	Тиждень 73	16 тижнів	4,04	0,416
5	4	Тиждень 33	8 тижнів	0,841	2,58

СAB Поздовжня популяція PK

Цікаві зразки плазми були попередньо відібрані для включення в поздовжній фармакокінетичний аналіз СAB LA, щоб отримати додаткові дані в групах, недостатньо представлених у програмі СAB. Вибрані учасники та часові точки для аналізу не призначені для представлення даних усієї популяції учасників, рандомізованих до дослідницької групи СAB. Учасники були відібрані для включення в популяцію лонгітюдного дослідження на основі своєчасного отримання ін'єкцій (протягом 1 тижня після запланованих візитів) до 57-го тижня, без пропущених ін'єкцій. Висока варіабельність на 5-му тижні до початкової ін'єкції може вказувати на низьку комплаєнтність до перорального СAB під час OLI.

Підсумок концентрацій СAB у плазмі під час окремих візитів після СAB LA в учасників <25 років і ≥25 років і в цілому (СAB Longitudinal PK Population, n=150)

Візит	Вік < 25 років ^a (N=60)		Вік ≥ 25 років ^b (N=90)		Загалом (N=150)	
	n/ приписаний ^a	Plasma СAB (μg/ml)	n/ приписаний ^a	Plasma СAB (μg/ml)	n/ приписаний ^a	Plasma СAB (μg/ml)
Тиждень 5 (ін'єкція перед дозою 1) (24 години після останньої пероральної дози)	60/4	2,35 [1,35 4,07] (964)	89/2	3,70 [2,70 5,08] (293)	149/6	3,08 [2,30 4,11] (486)
Тиждень 6 (через 1 тиждень після ін'єкції 1)	37/0	1,75 (1,43, 2,15) (68)	60/0	1,38 (1,17, 1,62) (69)	97/0	1,51 [1,33 1,72] (70)

Тижень 9 (ін'єкція перед дозою 2) (Після початкової ін'єкції)	60/0	1,53 [1,30 1,81] (71)	89/0	1,44 [1,29 1,61] (56)	149/0	1,48 [1,35 1,62] (62)
Тижень 17 (ін'єкція перед дозою 3)	60/1	2,05 [1,67 2,52] (93)	88/0	2,07 [1,91 2,23] (37)	148/1	2,06 [1,88 2,26] (62)
Тижень 25 (ін'єкція перед дозою 4)	38/0	2,72 [2,42 3,05] (37)	61/0	2,26 [2,08 2,45] (33)	99/0	2,42 [2,26 2,59] (35)
Тижень 41 (ін'єкція перед дозою 6)	60/0	2,84 [2,60 3,11] (35)	90/0	2,40 [2,25 2,56] (31)	150/0	2,57 [2,44 2,71] (34)
Тижень 42 (через 1 тиждень після ін'єкції 6)	60/1	3,40 [2,75 4,19] (97)	88/1	3,21 [2,78 3,71] (77)	148/2	3,28 [2,91 3,70] (85)
Тижень 49 (ін'єкція перед дозою 7)	22/0	2,78 [2,31 3,35] (44)	28/1	2,01 [1,35 3,00] (138)	50/1	2,32 [1,83 2,93] (100)
Тижень 57 (ін'єкція перед дозою 8)	16/0	3,25 [2,77 3,81] (31)	34/0	2,45 (2,14, 2,80) (40)	50/0	2,68 [2,41 2,98] (39)

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)

- Медіана (діапазон) 21 (від 18 до 24) років
- Медіана (діапазон) 27,5 (від 25 до 43) років
- Значення NQ були приписані до ½ LLOQ (0,0125 µg/ml) для статистичних підсумків.

TDF/FTC сероконверсія населення

TFV плазми та внутрішньосеритроцитарний TFV-DP у DBS оцінювали в учасників з інцидентом інфекції, рандомізованих у групу TDF/FTC. DBS був відібраний рідко. На основі результатів як плазми, так і DBS, 1/36 учасників дали концентрації препарату, що відповідають ≥ 4 дози/тиждень у час, найближчий до першого ВІЛ-позитивного візиту.

Популяція прихильності до лікування TDF/FTC

Загалом 44% (843/1912) досліджених зразків показали концентрацію TFV у плазмі, що відповідає 7 дозам на тиждень, а 52% (1001/1912) оцінених зразків показали концентрацію TFV у плазмі, що відповідає ≥ 4 дози на тиждень; короткочасне дотримання 7 доз на тиждень знизилося з 62% (249/404) на 4-му тижні до 35% (40/114) на 81-му тижні та дотримання ≥ 4 дози на тиждень зменшилися з 72% (291/404) на 4-му тижні до 39% (45/114) на 81-му тижні. У середньому за візитами 46% (196/404) учасників у популяції прихильників TDF/FTC мали концентрації TFV у плазмі, що відповідають 7 дозам на тиждень.

Завдяки рідкісному відбору зразків DBS з 24-тижневими інтервалами було менше концентрацій TFV-DP, ніж концентрацій TFV у плазмі, доступних для популяції прихильників TDF/FTC. Загалом, 5% (59/1090) оцінених зразків DBS дали концентрації TFV-DP, що відповідають 7 дозам на тиждень, а 26% (280/1090) оцінених зразків дали концентрації TFV-DP, що відповідають ≥ 4 дози на тиждень. Дотримання 7 доз на тиждень знизилося з 9% (32/365) на 4-му тижні до 5% (6/115) на 81-му тижні, а прихильність ≥ 4 дози на тиждень зменшилися з 41% (151/365) на 4-му тижні до 18% (21/115) на 81-му тижні. У середньому за візитами 3% (11/395) учасників у популяції прихильників TDF/FTC мали концентрації DBS TFV-DP, що відповідають 7 дозам на тиждень.

Резистентність ВІЛ до лікарських засобів:

На момент проміжного аналізу (05 листопада 2020 р.) у групі САВ було виявлено 4 випадки інфікування ВІЛ. Дві інфекції сталися у жінок, які не приймали пероральні САВ і не робили ін'єкцій, і 2 - під час ін'єкційної фази дослідження; 36 інфекцій сталися в групі TDF/FTC.

Результати генотипування ВІЛ були доступні для трьох із чотирьох учасників групи САВ. У одного з трьох учасників при першому візиті з наявною віремією було виявлено мутацію інтегрази (L74I). Ця мутація вважається поліморфізмом і була виявлена в декількох учасників групи TDF/FTC.

Результати генотипування ВІЛ були отримані для 33 із 36 випадкових інфекцій у групі TDF/FTC. Один учасник мав стійкість як доNRTI, так і до NNRTI. Лише вісім інших учасників мали стійкість до NNRTI. У 10 зразках виявлено мутації/поліморфізм INSTI.

Результати, про які повідомляє пацієнт:

Вторинні кінцеві точки цього дослідження допомагають в інтерпретації даних з безпеки та забезпечують надійну перспективу, орієнтовану на учасника. Хоча прямі порівняння між різними способами введення були неможливими через дизайн дослідження, прийнятність учасниками ін'єкційного досліджуваного продукту оцінювалася протягом усього періоду дослідження. Незважаючи на те, що біль у місці ін'єкції був більш поширеним у групі САВ, учасники повідомили про високий рівень загального задоволення ін'єкційним препаратом тривалої дії, при цьому важливими факторами були такі параметри, як зручність, гнучкість, легкість використання та обережність

21. Результати безпеки

Однакові частки учасників в обох групах лікування повідомили про принаймні одну ПР під час прийому сліпого досліджуваного препарату (Кроки 1 і 2 OBSP). В обох групах лікування повідомлялося про однакову частоту не пов'язаних з препаратами ISR ПР в обох групах. Більша частка респондентів з групи САВ пережили події ISR порівняно з респондентами з групи TDF/FTC. За винятком ISR, однакові частки учасників в обох групах лікування зазнали принаймні одного ПР 2-го ступеня або вище.

Загальне резюме побічних ефектів OBSP – (поширення побічних ефектів OBSP на етапах 1 і 2 – показники безпеки; OBSP ISR на етапі 2 – популяція показників безпеки ін'єкцій)

	САВ (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Будь-яка ПР	1556 (96)	1540 (96)
ПР що пов'язані з лікарським засобом	1098 (68)	1014 (63)
Будь-які ПР, за винятком ISR	1554 (96)	1540 (96)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	980 (61)	998 (62)
ISR ПР ^a	578(38) ^A	166(11) ^A
ISR ПР, пов'язаний з наркотиками ^a	575(38) ^A	163(11) ^A
Будь-які ПР від 2 до 5 ступеня	1489 (92)	1480 (92)
ПР від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками	903 (56)	848 (53)
ПР від 2 до 5 ступеня, за винятком ISR	1482 (92)	1478 (92)
ПР від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками за винятком ISR	833 (52)	841 (52)
ISR ПР від 2 до 5 ступеня ^a	196(13) ^A	27(2) ^A
ПР ISR від 2 до 5 ступеня, пов'язані з	192(13) ^A	25(2) ^A

наркотиками ^a		
Будь-які ПР від 3 до 5 ступеня	265 (16)	274 (17)
ПР від 3 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками	86 (5)	99 (6)
ПР від 3 до 5 ступеня, за винятком ISR	264 (16)	274 (17)
ПРи від 3 до 5 ступеня, - пов'язані з наркотиками, за винятком ISR	85 (5) ^A	98 (6) ^A
ISR ПР від 3 до 5 ступеня ^{a, b}	1 (<1)	1 (<1)
ПР ISR від 3 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками ^a	1 (<1) ^a	1 (<1) ^a
ПР, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	17 (1)	22 (1)
ПР що пов'язані з лікарським засобом, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	0	0
ISR, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	0	0
Будь-яке СПЯ	25 (2)	33 (2)
СПЯ що пов'язані з лікарським засобом	1 (<1)	3 (<1)
Смертельні СПЯ	2 ^c	0
Смертельні СПЯ, пов'язані з наркотиками	0	0

- a. N у цій категорії - це кількість учасників, які отримали принаймні одну ін'єкцію досліджуваного препарату (популяція Етап 2 безпеки ін'єкцій) лише на Етапі 2 (CAV: N=1519, TDF/FTC: N= 1516).
- b. Жоден учасник не зазнав ISR 4 або 5 ступеня, а 1 учасник у кожній групі лікування зазнав 1 або більше ISR 3 ступеня.
- c. Додатковий ПР (гіпертонічна хвороба серця) був зареєстрований під час етапу 2 без OBSP.

Первинні аналізи кінцевих точок безпеки включали клінічні ПР 2-го ступеня або вище та лабораторні ПР під час 1-го та 2-го етапів. Під час етапів 1 і 2 OBSP у більшості учасників спостерігалися події 2-го ступеня або вище (92% учасників у групах CAV і TDF/FTC). Найчастішим побічним ефектом 2 або вище ступеня в обох групах було зниження ниркового кліренсу креатиніну, про яке повідомлялося з порівнянною частотою в обох групах.

Первинний аналіз побічних явищ 2 або вищого ступеня OBSP, які виникли щонайменше у 5% учасників будь-якої групи лікування – кроки 1 і 2 (популяція безпеки)

Переважний термін	CAB (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Кількість учасників з будь-якою ПР 2 клас або вище	1489 (92)	1480 (92)
Нирковий кліренс креатиніну знижений	1160 (72)	1192 (74)
Креатинін у крові підвищений	339 (21)	324 (20)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	235 (15)	265 (16)
Головний біль	221 (14)	221 (14)
Інфекції сечовивідних шляхів	210 (13)	196 (12)
Біль у місці введення	172 (11)	19 (1)
Амілаза підвищена	166 (10)	142 (9)
Сечостатева хламідійна інфекція	146 (9)	147 (9)
Дисфункціональні маткові кровотечі	146 (9)	142 (9)
Зниження рівня глюкози крові	145 (9)	146 (9)
Вульвовагінальний кандидоз	125 (8)	145 (9)
Трихомонадний вульвовагініт	123 (8)	108 (7)
Хламідійна інфекція	107 (7)	138 (9)
Біль у спині	103 (6)	105 (7)
Метрорагія	91 (6)	82 (5)
Менорагія	89 (6)	90 (6)
Креатинфосфокіназа крові підвищена	86 (5)	68 (4)
Виділення з піхви	80 (5)	56 (3)
Аномальна втрата ваги	79 (5)	103 (6)
Гастроентерит	76 (5)	74 (5)
Назофарингіт	75 (5)	84 (5)
Підвищення рівня глюкози крові	75 (5)	47 (3)
Фосфор у крові знизився	58 (4)	81 (5)

Примітка: РТ перераховані в порядку зменшення частоти в групі CAB.

Примітка: Побічні ефекти були закодовані до бажаного терміну за допомогою словника кодування MedDRA версії 23.1

Найпоширенішою подією, пов'язаною з прийомом препарату, за визначенням дослідника, було зниження ниркового кліренсу креатиніну в обох групах лікування (43% учасників як у групах CAB, так і в групах TDF/FTC).

Загалом 3 учасники (усі в групі CAB і про жодного не повідомлялося в групі TDF/FTC)

померли, 2 під час етапу 2 OBSP (PTs гіпертонічна хвороба серця та головний біль) і 1 під час етапу 2 Non-OBSP (PT цереброваскулярний інсульт). Жодна зі смертей не була визнана дослідником пов'язаною з прийомом досліджуваного препарату.

Частота побічних ефектів, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, СПЯ та смертельних випадків була низькою в обох групах лікування. Частка учасників із СПЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, була низькою в обох групах лікування.

Як і очікувалося при внутрішньом'язовому введенні, повідомлялося про ISR під час фази ін'єкції. Захворюваність і тяжкість з часом зменшилися. ISR повідомлялося частіше в групі CAB порівняно з групою TDF/FTC. Більшість ISR були 1 і 2 ступеня, і дослідник вважав їх пов'язаними з досліджуваним препаратом, але жоден не був повідомлений як серйозний. Жоден учасник групи CAB не мав ISR, які призвели до припинення прийому досліджуваного препарату.

Кількість учасників, які зазнали гепатотоксичності AESI, зареєстрованої як побічний ефект, була збалансованою в обох групах лікування (1 у CAB та 2 у TDF/FTC). Один випадок гепатотоксичності AESI, що стався в групі CAB, був серйозним, дослідник вважав його не пов'язаним з досліджуваним препаратом і мав 4 ступінь тяжкості. У 1 із 2 учасників групи TDF/FTC спостерігалася гепатотоксичність 3 ступеня, яка була повідомлена як серйозна та вважалася дослідником пов'язаною з досліджуваним препаратом.

З 33 учасників, у яких спостерігалися випадки відміни досліджуваного препарату, пов'язані з печінкою, 8 учасників, які отримували CAB, були оцінені ННАС як "вірогідні" DILI (n=1) або "можливі" DILI (n=7). 7 учасників, які отримували TDF/FTC, були оцінені ННАС як «ймовірне» МУП (n=2) або «можливе» МУП (n=5).

Частка учасників, які повідомили про гіперчутливість (HSR) AESI та про висипання AESI, була збалансованою між групами лікування (HSR: <1% учасників у групах CAB і TDF/FTC і Rash: 4% учасників як у групах CAB, так і в групах TDF/FTC) і відсутність повідомлених подій призвели до припинення прийому досліджуваного препарату.

- Загалом, <2% в обох групах лікування (CAB: 25 учасник; TDF/FTC: 21 учасник) зазнав побічних ефектів міалгії, пов'язаних із прийомом ліків. Більшість подій, пов'язаних із застосуванням препарату, у групі CAB виникали через >5 днів після побічних ефектів болю в місці ін'єкції.

Частка учасників з нервово-психічними розладами була подібною в обох групах лікування. Нейропсихіатричні AESI, які спостерігалися у >1% учасників, були AESI розладів сну (5% учасників у групах CAB та TDF/FTC). Усі інші нейропсихіатричні AESI виникли в <1% учасників.

Загалом спостерігалось збільшення середньої ваги в обох групах лікування з дещо вищим збільшенням ваги в групі CAB. Учасники обох груп, які досягли 105-го тижня, продемонстрували подібне збільшення середнього збільшення ваги порівняно з початковим рівнем.

Огляд AESI при судомах не виявив дисбалансу між групою CAB і групою TDF/FTC у частці учасників, які зазнали цих AESI. Жоден учасник не повідомив про PT рабдоміолізу або AESI панкреатиту. Крім того, клінічно значущого впливу CAB на лабораторні показники креатиніну або кліренсу креатиніну не було.

Оцінка функції нирок не виявила дисбалансу між групою CAB і групою TDF/FTC при оцінці впливу на креатинін AESI або PTs підвищення креатиніну в крові та зниження ниркового кліренсу креатиніну.

Загалом у 72 учасниць було 77 вагітностей (49 були підтвердженими вагітностями, 20 закінчилися до підтверджувального тесту, а 8 очікували підтвердження станом на момент обрізання даних для цього звіту). Частота та типи (наприклад, позаматкова вагітність, мертвонародження та планові або спонтанні аборти) були подібними в групах CAB та TDF/FTC.

22. Висновок (заключення)

Ефективність

Дані про ефективність HPTN 084 демонструють клінічно значущий і статистично значущий вплив на профілактику випадкових ВІЛ-інфекцій у трансгендерних жінок:

- Первинний аналіз із застосуванням mITT Population показав, що режим PrEP, що містить CAB LA, який вводиться кожні 2 місяці, є кращим ($p < 0,0001$) порівняно з щоденним пероральним прийомом TDF/FTC у запобіганні зараженню ВІЛ-1 у трансгендерних жінок групи ризику.

- З 40 випадків ВІЛ-інфекції, зареєстрованих на етапах 1 і 2, 4 сталися в групі САВ (рівень захворюваності 0,20 на 100 ПТВ) і 36 - в групі TDF/FTC (рівень захворюваності 1,85 на 100 РУ).
- Первинний аналіз продемонстрував зниження ризику інфікування ВІЛ-1 на 89% у групі САВ порівняно з групою TDF/FTC. Сильний ефект лікування, що спостерігався в первинному аналізі, відповідає високому рівню захисту від інфікування ВІЛ-1 при застосуванні САВ LA.
- У популяції Ефективності ін'єкційних програм 2-го етапу з цензурою OBSP спостерігалось зниження рівня захворюваності на ВІЛ-1 у групі САВ на 95% порівняно з групою TDF/FTC.
- Для популяції за протоколом було зафіксовано зниження захворюваності на ВІЛ-1 у групі САВ на 89% порівняно з групою TDF/FTC.
- Відносні показники інфікування ВІЛ-1 на Етапі 2 відповідали загальному ефекту лікування на Етапах 1 і 2, демонструючи меншу кількість випадків інфікування ВІЛ-1 у групі САВ порівняно з групою TDF/FTC.
- Загальний рівень інфікування ВІЛ у підгрупах, проаналізованих за віком та індексом маси тіла, включаючи учасників віком <25 років, відповідав загальному спостережуваному ефекту лікування, демонструючи для всіх підгруп нижчий рівень інфікування ВІЛ-1 в учасників, рандомізованих до групи САВ, порівняно з учасниками, рандомізованими до групи TDF/FTC.

Безпека

- Схема САВ PrEP загалом добре переносилася з аналогічною частотою ПР у порівнянні з групою TDF/FTC, за винятком більшої частоти ІР у групі САВ.
- Частка учасників, які зазнали СПЯ, була низькою та однаковою в обох групах.
- Після виключення ISR, про ПР, ПР 2-5 ступенів, ПР, пов'язані з прийомом лікарських засобів, та ПР, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, повідомлялося з однаковою частотою в обох групах пацієнтів, які приймали САВ та TDF/FTC.
- Загалом, ін'єкції САВ добре переносилися. Побічні реакції, як правило, були легкими (1-2 ступеня) та короткочасними і не призводили до відміни досліджуваного препарату.

- Частота нудоти (5%) і блювання (3%) у групі САВ була меншою, ніж у групі TDF/FTC (10% і 6% відповідно).
- Частота гіпертермії була низькою та подібною як у групі САВ, так і в групі TDF/FTC у цьому дослідженні. У НРТН 084 не було встановлено тимчасового зв'язку між подіями Pyrexia Plus із ISR або подіями Pyrexia Plus із візитами для ін'єкції.
- Був один учасник, який пережив серйозну гепатотоксичність AESI у групі САВ, яку дослідник вважав не пов'язаною з досліджуванним препаратом, і один учасник із серйозною гепатотоксичністю AESI у групі TDF/FTC, яку дослідник вважав пов'язаною. Серед припинення прийому досліджуваного препарату, пов'язаного з печінкою, оціненого ННАС, порівнянну кількість цих подій було оцінено як ймовірні або можливі DILI у групах лікування.
- Жодних доказів ризику HSR при САВ не спостерігалось. Ні в одній групі не повідомлялося про AESI HSR як СПЯ. <1% учасників зазнали 2 HSR AESI, які були оцінені дослідником як пов'язані в групі САВ, і 9 були оцінені як пов'язані в групі TDF/FTC. Ці події не були типовими HSR.
- Загалом частка учасників, у яких спостерігалися висипання AESI, включаючи явища, пов'язані з прийомом препарату, була низькою та переважно мали 1 або 2 ступінь інтенсивності, без жодних подій, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, для обох груп.
- Збільшення ваги було подібним в обох групах лікування зі збільшенням порівняно з вихідним рівнем на 105-му тижні, САВ: 3 кг (0, 7,5) і TDF/FTC: 3 кг (0, 7). Середній приріст ваги був стабільним протягом усього періоду введення САВ.
- Хоча про підвищення рівня глюкози в крові повідомлялося у більшій частки учасників групи САВ, відповідні лабораторні показники не вказують на тенденцію до гіперглікемії. Крім того, повідомлення про ІР інших відповідних термінів не вказують на тенденцію до гіперглікемії або діабету.
- Виходячи з наявних даних, не було тимчасового зв'язку між міалгією та реакціями у місці введення.
- Жодних доказів підвищеного ризику нейропсихіатричних подій у САВ порівняно з TDF/FTC не спостерігалось. Розлади сну AESI були найбільш поширеними нейропсихіатричними AESI і мали місце у 5% учасників в обох

групах лікування. Усі інші нейропсихіатричні AESI були збалансовані між групами та виникли в <1% учасників.

- Аналіз AESI судом та судомних нападів, а також РТ рабдоміолізу та панкреатиту не виявив дисбалансу між групою САВ та групою TDF/FTC за часткою учасників, які зазнали цих AESI. Крім того, клінічно значущого впливу САВ на лабораторні показники креатиніну або кліренсу креатиніну не було.
- Оцінка функції нирок не виявила дисбалансу між групою САВ і групою TDF/FTC при оцінці впливу на креатинін AESI або РТs підвищення креатиніну в крові та зниження ниркового кліренсу креатиніну.
- Дані під час вагітності обмежені. Типи та частота наслідків вагітності були подібними між групами лікування.
- Не виявлено жодних гендерних відмінностей щодо профілю безпеки САВ PrEP.
- Загалом САВ PrEP мав сприятливий профіль безпеки та загалом добре переносився згідно з результатами цього дослідження.

Фармакокінетика

- САВ LA Q8W забезпечує достатню концентрацію САВ у плазмі крові для захисту від ВІЛ-інфекції зі швидкістю сероконверсії 0,20/100PY під час фази ін'єкції дослідження.

- З 4 випадків інфікування, які спостерігалися в групі CAB, троє учасників або не мали нещодавнього контакту з CAB, або мали низькі концентрації CAB.
- Жодних клінічно значущих відмінностей у концентраціях CAB у плазмі не спостерігалось між учасниками віком <25 років або вагою <50 кг (n=9) у підгрупі зразків від попередньо відібраних учасників.
- Більшість випадків сероконверсії в групі TDF/FTC можна пояснити поганою прихильністю на основі плазмових концентрацій TFV та внутрішньоеритроцитарних концентрацій TFV-DP.
- Загальна прихильність у групі TDF/FTC була низькою: 5% (59/1090) концентрацій TFV-DP відповідно до 7 доз на тиждень і 26% (280/1090) відповідно до ≥ 4 дози на тиждень і 44% (843/1912) концентрації TFV в плазмі відповідають 7 дозам на тиждень і 52% (1001/1912) з ≥ 4 дози на тиждень.

Резистентність ВІЛ до лікарських засобів

- Жоден із 3 учасників групи CAB, для яких доступні результати генотипування, не розвинув мутації стійкості до INSTI. Один учасник мав поліморфізм інтегрази.
- Учасники групи лікування TDF/FTC, які зазнали сероконверсії ВІЛ, мали докази резистентності до НІЗТ, ННІЗТ та ІНІ за результатами генотипування, що свідчить про ймовірну перенесену та, можливо, резистентність, що виникає під час лікування.

Результати про які повідомляє пацієнт

- Хоча біль у місці ін'єкції був більш поширеним у групі CAB, учасники відчували високий рівень загального задоволення від використання ін'єкційних препаратів пролонгованої дії, при цьому важливими факторами були зручність, гнучкість, простота використання та розсудливість.

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 - 30
Study ID-205162

1. Name of medicinal product (registration certificate No, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
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	Meta-Analysis Results Report for 205162: PGx7646: Evaluation of relationships between UGT1A1 and UGT1A9 genotypes and cabotegravir pharmacokinetics and tolerability, Study 205162
6. Phase of clinical trial	Four Phase 1 studies and two Phase 2 studies
7. Period of clinical trial	N/A

8. Countries, where clinical trial has been conducted	Multiple studies: USA, Canada, Spain, France, Germany
9. Number of trial subjects	Multiple studies planned: 1364 actual: 1364

10. Main purpose and secondary objectives of CT	Objectives	Endpoints
	Primary	
	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate effects of <i>UGT1A1</i> genotypes on oral CAB PK 	30mg oral steady-state C_{τ} , all studies (four phase I and two phase II studies)
	Secondary	
	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate effects of <i>UGT1A9</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A1</i> genotypes on changes in liver function chemistries 	30mg oral steady-state C_{τ} , all studies Maximum on-treatment change from baseline for ALT and TBL measures from LA116482 (LATTE)*
	Exploratory	
<ul style="list-style-type: none"> Evaluate combined effects of <i>UGT1A1</i> and <i>UGT1A9</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A1</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A9</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A9</i> genotypes on changes in liver chemistries 	30mg oral steady-state C_{τ} , all studies 30mg oral steady-state AUC_{τ} and C_{max} from four phase I studies 30mg oral steady-state AUC_{τ} and C_{max} from four phase I studies Maximum on-treatment change from baseline for ALT and TBL measures from LA116482 (LATTE)*	
<p>Four phase I studies: ITZ111839, LA116181, LA115428, and LA116815. Two phase II studies: LA116482, and 200056 *The tolerability analyses were limited to LA116482 where clinical data were available at the time of analysis</p>		
11. Clinical trial design	This was a retrospective, noninterventional PGx analysis. For the PK PGx analysis, the data were derived from 4 phase 2 and 2 phase 2 studies and included subjects who received oral CAB 30 mg once daily (QD) administration for at least 8 days. For the tolerability	

PGx analysis, the data were derived from subjects in LAI116482, who received oral CAB as the study designed. A brief description of each study is provided in Table 1.

Table 1 Description of Clinical Studies of Cabotegravir

Study	Subjects enrolled*	Subjects with PGx consent	Study Description
Phase I			
ITZ111839	12	11	Evaluate the effect of etravirine on GSK1265744 pharmacokinetics in healthy adult subjects
LAI116181	28	19	Evaluate the pharmacokinetics and safety of GSK1265744 and rilpivirine and dolutegravir and rilpivirine in healthy adult subjects
LAI115428	47	32	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
LAI116815	43	27	Assess the relative bioavailability of new formulations of GSK1265744 long-acting parenteral in healthy adult subjects
Phase II			
LAI116482 (LATTE)	243	224	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 in HIV-1 infected, antiretroviral therapy naive adult subjects
200056 (LATTE-2)	309	278	A phase IIb study evaluating a long-acting (LA) intramuscular regimen of GSK1265744 plus TMC278 for the maintenance of virologic suppression following an induction of virologic suppression on an oral regimen of GSK1265744 plus abacavir/lamivudine in HIV-1 Infected, antiretroviral therapy-naive adult subjects

*Based on the safety population

Clinical endpoints that were selected for this analysis are summarized in Table 2.

Table 2 Clinical endpoints analyzed and their definitions

Clinical endpoints	Definitions
Steady-state oral PK parameters from subjects treated with oral CAB 30mg QD for at least of 8 days	<ul style="list-style-type: none"> • C_{τ} ($\mu\text{g/ml}$): Plasma concentration at the end of the dosing interval <ul style="list-style-type: none"> – Note: Depending on the study, the lowest plasma drug concentration was captured as C_{τ}, C_{trough}, or C_0. These were pooled across studies for analysis of C_{τ}. If multiple measurements of C_0 per subject were available, the average was calculated and used as the derived endpoint measure for C_{τ} • AUC_{τ} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$): Area under the concentration versus time curve during one dosing interval • C_{max} ($\mu\text{g/ml}$): Maximum observed concentration
Liver function chemistry measurements expressed in units of xULN (upper limit of normal) from subjects treated with oral CAB QD	<ul style="list-style-type: none"> • Maximum on-treatment change from baseline in total bilirubin (TBL) • Maximum on-treatment change from baseline in alanine aminotransferase (ALT)

The known functional genetic variants in *UGT1A1* and *UGT1A9* analyzed included the *UGT1A1* rs4148323 polymorphism (*6 allele), the *UGT1A1* rs8175347 TA5/6/7/8 repeat polymorphism (*1, *28, *36 and *37 alleles), and the *UGT1A9* rs3832043 polymorphism (*1B). Genetically predicted activity for *UGT1A1* and *UGT1A9* was used in this analysis, and defined from genotypes as described in Table 3.

Table 3 Genetic Markers Evaluated

	Gene	Predicted activity†	Genotypes
	<i>UGT1A1</i> ††	Low (L)	Two copies of *28 (TA7), *37 (TA8) and/or *6 alleles
		Reduced (R)	One copy of *28 (TA7), *37 (TA8), or *6 allele
		Normal (N)	Wild-type; Do not carry *28, *6 or *37
	<i>UGT1A9</i>	Normal (N)	Wild-type (T9/9)
		Intermediate (I)	One copy of *1B (T9/10)
		Fast (F)	Two copies of *1B (T10/10)
	Note: <i>UGT1A1</i> *36 (TA5) causes slightly increased <i>UGT1A1</i> function in vivo and in vitro, but due to the small number of subjects who carried this allele (only 13 subjects carried one *36 allele and no subject carried *36/*36 in this dataset), the *36 allele was categorized as "Normal" for the purpose of the analysis		
12. Main inclusion criteria	Multiple studies Healthy and HIV infected subjects		
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Oral CAB 30 mg once daily		
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A		
15. Concomitant therapy	N/A		
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	Efficacy not evaluated in this study. Refer to item #10		
17. Criteria for evaluation safety	Refer to item #10		
18. Statistical methods	Linear regression models were utilized to determine whether a specific genetic marker was associated with an endpoint: PK parameters ~ Independent variables + Genetically predicted UGT activity		

Maximum change from baseline ALT or TBL = Independent variables + genetically predicted UGT activity

Independent variables that were evaluated for inclusion in the model are detailed below. The below variables, which were known or potential covariates of one or more of the endpoint variables, were evaluated for potential inclusion as independent variables and/or individually assessed for association with endpoints and genetically predicted enzyme activity.

- Study
- Gender
- Age
- Self-reported race and ethnicity
- Body mass index
- Weight
- Baseline TBL and/or ALT

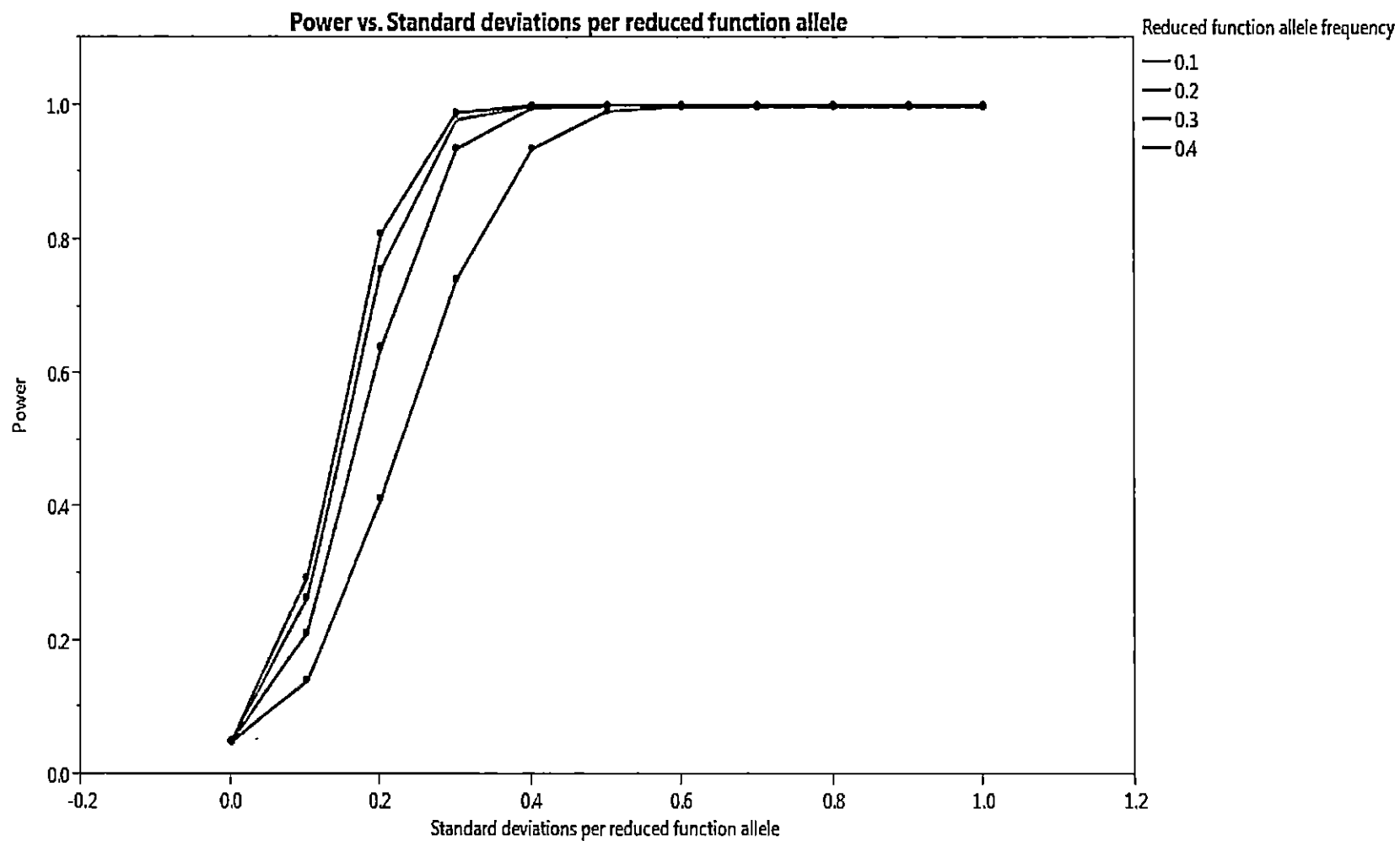
Independent variables that were significantly ($p < 0.05$) associated with each endpoint were included in the analysis model. Endpoints that were not approximately normally distributed were log transformed. Multiple analyses were run, using the above model, evaluating each endpoint and one genetically predicted enzyme activity at a time.

The main effect of genotype was modeled with UGT functional classifications coded as an additive variable. The genetically predicted UGT1A1 activity was coded as: Normal=0, Reduced=1, Low=2. The genetically predicted UGT1A9 activity was coded as: Normal=0, Intermediate=1, Fast=2.

No correction for multiple testing was applied and p-values were reported for each analysis.

The CAB clinical studies were not designed with power considerations for genetic analyses. Calculations are described here to understand a range of effect sizes for which this pharmacogenetic study was powered to detect. For LAI116482 (a 4-arm study with 1:1:1:1 randomization), it was assumed that approximately one quarter of the subjects with PGx consent received 30 mg oral CAB and had data available for analysis. An additive model was assumed with an available pharmacogenetic sample size of 420 subjects and desired false positive rate (α) of 0.05. The frequency of reduced function allele carriage and effect sizes was varied. There was high power to detect moderate to large effect sizes within the expected sample size and range of frequencies of reduced function alleles (see Figure 1).

Figure 1 Power considerations



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

Multiple studies

20. PK Results

UGT1A1 and UGT1A9 Genotypes

For genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9, allele and genotype frequencies for the PK PGx analysis population (N=347) are summarized in the first two tables below, respectively. One subject failed genotyping for the UGT1A1 TA5/6/7/8 polymorphism (rs8175347) and is not included in the first table below. The counts for the combined UGT1A1 and UGT1A9 genotypes are summarized in the third table below.

Summary of carriages for UGT1A1 alleles and genetically predicted activity status

rs4148323 (UGT1A1*6)	rs8175347 (UGT1A1 TA5/6/7/8)	Genetically predicted UGT1A1 activity, N (%)		
		Normal	Reduced	Low
G/G	TA5/6	9		
	TA5/7		4	
	TA6/6	119		
	TA6/7		150	
	TA6/8		6	
	TA7/7			49
	TA7/8			6
A/G	TA6/6		2	
A/A	TA6/6			1
Total†		128 (37%)	162 (46.8%)	56 (16.2%)

† One subject missed the genotype for the rs8175347 variant

Summary of carriages for UGT1A9 genetically predicted activity status

rs3832043 (UGT1A9*1B)	Genetically predicted UGT1A9 activity, N (%)		
	Normal	Intermediate	Fast
T9/9	120		
T9/10		162	
T10/10			65
Total	120 (34.6%)	163 (47%)	64 (18.4%)

Summary of carriage for the combined UGT1A1 and UGT1A9 enzyme activities

		UGT1A1 genetically predicted activity [†]		
		Normal	Reduced	Low
UGT1A9 genetically predicted activity	Normal	25	57	38
	Intermediate	63	85	14
	Fast	40	20	4

[†]One subject missed the genotype for *UGT1A1*

Genetically predicted activities of UGT1A1 and UGT1A9 are correlated with a Pearson product-moment correlation coefficient of 0.35.

Evaluation of Genetic Association with PK Parameters and Selected Tolerability Endpoints

This study assessed association of genetically predicted UGT1A1 or UGT1A9 activity with PK parameters and selected tolerability endpoints in subjects treated with oral CAB. The table below summarizes the results for each endpoint.

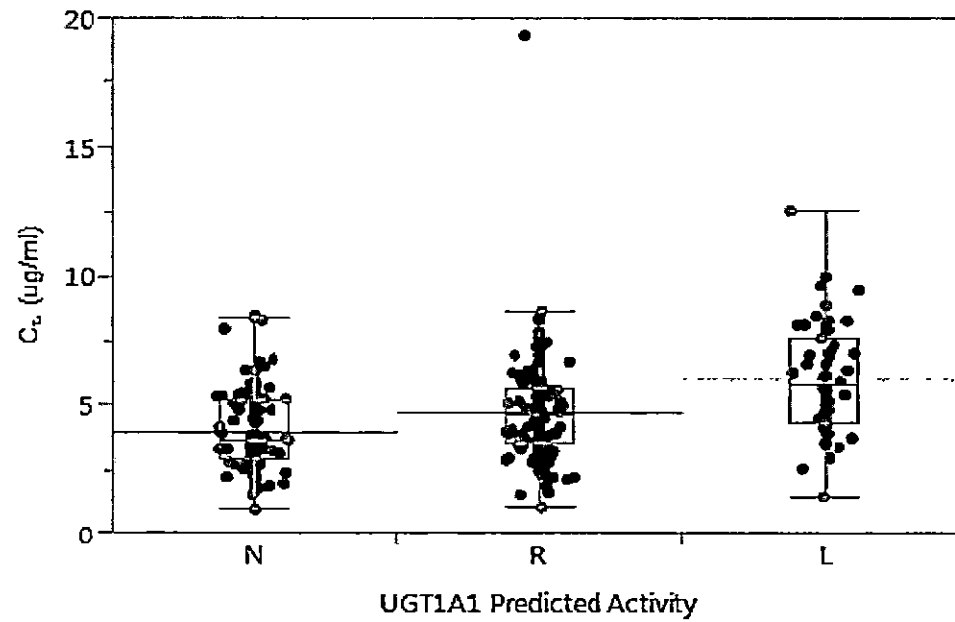
Summary of analysis results

Gene	Endpoint	Analysis Population, N	P value	Parameter estimate for genetically predicted activity (standard error)	Final Model
UGT1A1	C _τ	346	4.89x10 ⁻¹¹	0.19 (0.03)	log(C _τ) ~ UGT1A1 predicted activity + study + age + weight
	AUC _τ	59	0.0013	20.03 (5.89)	AUC _τ ~ UGT1A1 predicted activity + study + weight
	C _{max}	59	0.0213	0.78 (0.33)	C _{max} ~ UGT1A1 predicted activity + study + weight
	ALT change from baseline	163	0.6674	-0.03 (0.06)	log(max ALT) – log(baseline ALT) ~ UGT1A1 predicted activity
	TBL Change from baseline	163	7.97x10 ⁻⁵	0.13 (0.03)	max TBL – baseline TBL ~ UGT1A1 predicted activity
UGT1A9	C _τ	347	0.6374	0.01 (0.03)	log(C _τ) ~ UGT1A9 predicted activity + study + age + weight
	AUC _τ	60	0.9108	-0.77 (6.80)	AUC _τ ~ UGT1A9 predicted activity + study + weight
	C _{max}	60	0.8060	-0.09 (0.36)	C _{max} ~ UGT1A9 predicted activity + study + weight
	ALT change from baseline	163	0.3823	-0.05 (0.06)	log(max ALT) – log(baseline ALT) ~ UGT1A9 predicted activity
	TBL change from baseline	163	0.0412*	0.06 (0.03)	max TBL – baseline TBL ~ UGT1A9 predicted activity

*After accounting for UGT1A1 genetic variation within the model, UGT1A9 was no longer significantly associated with change from baseline TBL (p=0.4481)

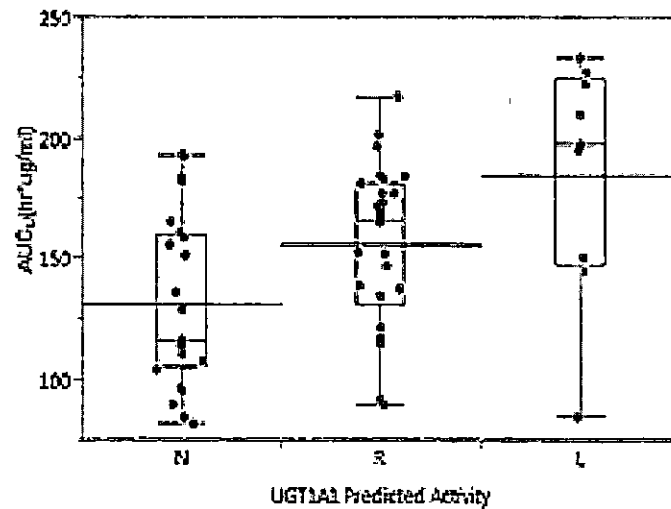
Genetically predicted UGT1A1 activity, coded as an additive 0/1/2 variable for Normal/Reduced/Low activity, was significantly associated with 30 mg oral steady-state CAB C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} after adjusting for the covariates described in the table above ($p \leq 0.05$). There were about 1.5, 1.4, and 1.3-fold differences in mean C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} , respectively, comparing subjects with normal vs. low genetically predicted UGT1A1 activity (see the two figures below). Genetically predicted UGT1A1 activity was also significantly associated with the maximum change from baseline in TBL ($p = 7.97 \times 10^{-6}$), but not with maximum on-treatment change from baseline in ALT ($p = 0.6674$).

Genetic effects of UGT1A1 genotypes on 30 mg oral CAB C_{τ} in subjects with predicted normal (N), reduced (R), and low (L) activity

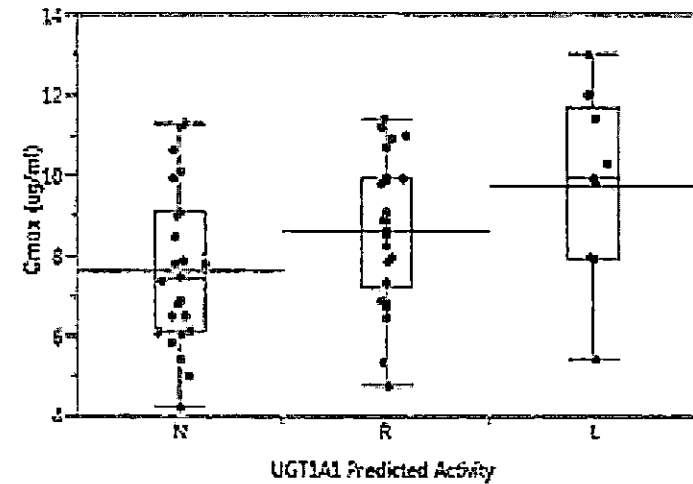


	N	R	L
N	128	162	56
Mean	4.03	4.72	6.06
Median	3.71	4.66	5.86
Min	1.02	1.06	1.49
Max	8.51	19.3	12.6

Effects of UGT1A1 genotypes on 30 mg oral CAB AUC_T and C_{max} in subjects with predicted normal (N), reduced (R), and low (L) activity



	N	R	L
Mean	151.43	156.44	185.10
Median	115.86	156.44	167.43
Min	81.83	89.38	84.12
Max	192.62	217.45	233.49



	N	R	L
Mean	7.64	8.62	9.75
Median	7.41	8.60	9.92
Min	4.21	4.73	5.49
Max	11.50	11.45	13.03

Genetically predicted UGT1A9 activity was not associated with any PK endpoints or ALT, but was moderately associated with TBL ($p=0.0412$). After accounting for genetically predicted UGT1A1 activity within the model, genetically predicted UGT1A9 activity is no longer significantly associated with change from baseline TBL ($p=0.4481$), which indicates that the association between UGT1A9 and TBL may be due to the correlation between genetic variation in *UGT1A1* and *UGT1A9* ($p=0.35$ for Pearson product-moment correlation coefficient).

Genetic Effects of UGT1A1 Predicted Enzyme Activity on PK Parameters

Of the 346 subjects analyzed, genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with $\log C\tau$ ($p=4.89 \times 10^{-11}$). There was about a 1.5-fold difference in mean $C\tau$ between subjects with normal vs. low predicted activity (see first figure above). An additive model was assumed and appears to fit the data well (see first figure above).

Three subjects carried *UGT1A1**6 in this dataset, which is the reduced function *UGT1A1* allele commonly observed in Asian, but not Caucasian or African American populations. $C\tau$ was 9.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in a South East Asian subject who carried 2 copies of *UGT1A1* *6

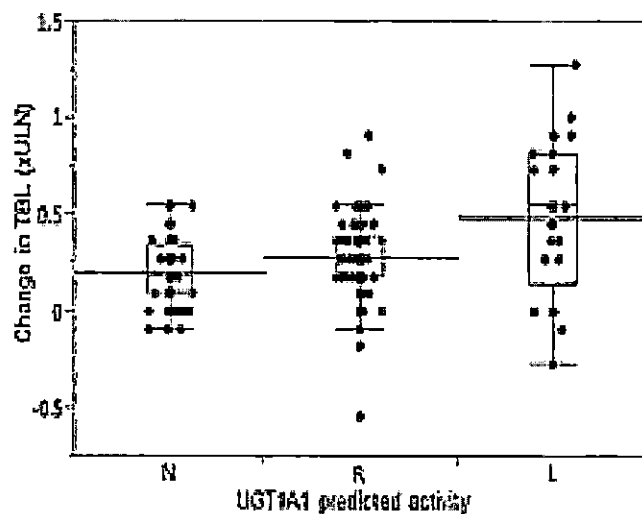
(low predicted UGT1A1 activity); for the two subjects with one copy of *UGT1A1* *6 (reduced predicted UGT1A1 activity), C_{τ} was 7.64 $\mu\text{g/mL}$ in a Native Hawaiian or Pacific Islander subject, and 4.36 $\mu\text{g/mL}$ in a White Hispanic subject, respectively. While sample sizes are limited, C_{τ} values observed for these 3 subjects with predicted low and reduced UGT1A1 activity due to *6 allele carriage is within the range of those in the same predicted activity class due to other functional alleles (e.g., *28 and *37). In this dataset, 12 subjects carried *UGT1A1**37 in combination with *UGT1A1**1 or *UGT1A1**28 alleles (no subject carried two copies of *UGT1A1**37). The *UGT1A1**37 allele reduces enzyme activity and is more commonly observed in African populations. C_{τ} values observed for these subjects carried with the *37 allele are within the range of those in the same predicted activity class due to other functional alleles (e.g., *28 and *6).

Subjects (N=59) from 4 phase 1 studies were used for assessing genetic effects of *UGT1A1* on steady-state 30 mg oral AUC_{τ} and C_{max} . Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with AUC_{τ} ($p=0.0013$) and C_{max} ($p=0.0213$), respectively. The mean values of AUC_{τ} and C_{max} were 1.4 and 1.3-fold, respectively, higher in subjects with low versus normal predicted UGT1A1 activity (see second figure above). An additive model was assumed and appears to fit the data well (see second figure above).

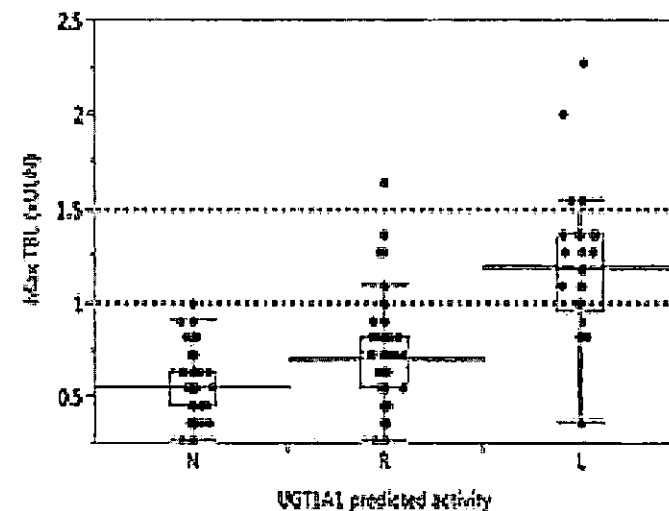
Effects of Genetically Predicted UGT1A1 Activity on Change from Baseline TBL

Evaluation of effects of genetically predicted UGT1A1 activity on maximum on-treatment changes from baseline in TBL was conducted using data from HIV-infected subjects (N=163) treated with 10 mg, 30 mg and 60 mg oral CAB from the phase 2 study (LAI116482), where clinical data were available at the time of analysis. Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with the change in TBL ($p=7.97 \times 10^{-6}$). The maximum individual on-treatment TBL observed in this dataset was 2.27xULN (0.91xULN increase from baseline level of 1.36xULN) in a subject with low genetically predicted UGT1A1 activity. Out of the 163 subjects analyzed, only 5 subjects had maximum on-treatment TBL ≥ 1.5 xULN, and none of them had genetically predicted normal UGT1A1 activity (4 had low and 1 had reduced UGT1A1 activity) (see figure below).

Associations between genetically predicted UGT1A1 activity and change from baseline TBL in subjects with predicted normal (N), reduced (R), and low (L) activity



	N	R	L
N	55	82	25
Mean	0.2029	0.2733	0.4909
Median	0.1818	0.2727	0.5455
Min	-0.0909	-0.5455	-0.2727
Max	0.5455	0.9091	1.2727



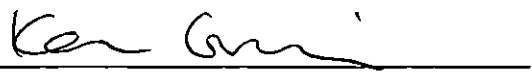
	N	R	L
N	56	82	25
Mean	0.5601	0.7095	1.2000
Median	0.5455	0.7273	1.1818
Min	0.2727	0.2727	0.3636
Max	1.0000	1.6364	1.2727

21. Safety results

See item #20

22. Conclusion
(summary)

- Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with steady-state oral CAB 30 mg PK parameters C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} , with mean values of C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} ~1.5, 1.4 and 1.3-fold, respectively, higher in subjects with low relative to normal predicted activity. Based on the cumulative CAB PK and safety data collected to date, this magnitude of increase in CAB exposure is not anticipated to have a clinically relevant impact and does not change the understood benefit-risk profile of 30 mg oral CAB.
- Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with change from baseline TBL, but not ALT. None of the five subjects, who had maximum on-treatment $TBL \geq 1.5 \times ULN$ in this dataset, had genetically predicted normal UGT1A1 activity; all carried one or more reduced function *UGT1A1* alleles.
- The *UGT1A9* genetic variant (*1B) was not associated with any PK endpoints analyzed or with maximum on-treatment ALT, but was moderately associated with maximum on-treatment TBL. After accounting for genetically predicted UGT1A1 activity within the same model, *UGT1A9* *1B is no longer significantly associated with change from baseline TBL, which suggests

	that the association between <i>UGT1A9</i> and TBL may be due to the correlation between <i>UGT1A1</i> and <i>UGT1A9</i> .
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 - 30
Випробування ID-205162

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	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту 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 Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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	Звіт про результати мета-аналізу за 205162 роки: PGx7646: Оцінка взаємозв'язку між генотипами UGT1A1 та UGT1A9 і фармакокінетикою та переносимістю каботегравіру, дослідження 205162
6. Фаза клінічного випробування	Чотири дослідження Фази 1 та два дослідження Фази 2
7. Період клінічного випробування	Н/Д

8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Кілька досліджень: США, Канада, Іспанія, Франція, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Кілька досліджень заплановано: 1364 фактична кількість суб'єктів дослідження: 1364

10. Основна мета та вторинні цілі СТ	Мета	Кінцеві точки
	Первинні	
	• Оцінити вплив генотипів UGT1A1 на пероральний САВ РК	30мг перорально стаціонарний Ст, всі дослідження (чотири дослідження фази I та два дослідження фази II)
	Вторинні	
	• Оцінити вплив генотипів UGT1A9 на пероральний САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A1 на зміни хімічних показників функції печінки	30мг перорально стаціонарний Ст, всі дослідження Максимальна зміна на фоні лікування порівняно з початковим рівнем для показників ALT та TBL у дослідженні LAI116482 (LATTE)*
Пошуковий		
• Оцінити комбіновані ефекти генотипів UGT1A1 та UGT1A9 генотипів на пероральну САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A1 на пероральний САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A9 на пероральний САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A9 на зміни хімічних показників печінки	30мг перорально стаціонарний Ст, всі дослідження Стаціонарні AUCt та Cmax перорального застосування 30мг за даними чотирьох досліджень фази I AUCt та Cmax перорального застосування 30мг у стаціонарному стані за даними чотирьох досліджень I фази Максимальна зміна на фоні лікування порівняно з початковим рівнем для показників ALT та TBL у дослідженні LAI116482 (LATTE)*	
	Чотири дослідження першої фази: ITZ111839, LAI116181, LAI115428, та LAI116815. Два дослідження другої фази: LAI116482, та 200056 *Аналіз переносимості був обмежений LAI116482, клінічні дані якого були доступні на момент проведення аналізу	
11. Дизайн клінічного дослідження	Це був ретроспективний, неінтервенційний аналіз PGx. Для аналізу РК PGx дані були отримані з 4 досліджень фази 2 та 2 досліджень фази 2 і включали суб'єктів, які приймали перорально САВ 30 мг один раз на добу (QD) протягом щонайменше 8 днів. Для аналізу PGx переносимості дані були отримані від учасників дослідження LAI116482, які отримували пероральний САВ відповідно до плану дослідження. Короткий опис кожного дослідження наведено в Таблиці 1.	

Таблиця 1 Опис клінічних досліджень каботегравіру

Дослідження	Зараховані учасники*	Суб'єкти за згодою PGx	Опис дослідження
Фаза I			
ITZ111839	12	11	Оцінити вплив етравіріну на фармакокінетику GSK1265744 у здорових дорослих людей
LAI116181	28	19	Оцінити фармакокінетику та безпеку GSK1265744 та рилпівіріну, а також долутегравіру та рилпівіріну у здорових дорослих добровольців
LA1115428	47	32	Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику повторних доз внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій пролонгованої дії GSK1265744 та пролонгованої дії TMC278 у здорових дорослих суб'єктів
LAI116815	43	27	Оцінити відносну біодоступність нових форм препарату GSK 1265744 пролонгованої дії для парентерального застосування у здорових дорослих суб'єктів
Фаза II			
LAI116482 (LATTE)	243	224	Фаза IIb, дослідження діапазону доз перорального застосування GSK1265744 у комбінації з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази для індукції вірусологічної супресії ВІЛ-1 з подальшою оцінкою підтримання вірусологічної супресії при пероральному застосуванні GSK1265744 у комбінації з пероральним рилпівірином у ВІЛ-1-інфікованих дорослих суб'єктів, які отримують антиретровірусну терапію
200056 (LATTE-2)	309	278	Дослідження фази IIb з оцінки внутрішньом'язової схеми тривалої дії (LA) GSK1265744 плюс TMC278 для підтримання вірусологічної супресії після індукції вірусологічної супресії пероральною схемою GSK1265744 плюс абакавір/ламівудин у ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію та є найвніми пацієнтами

*На основі безпечної чисельності населення

Клінічні кінцеві точки, які були обрані для цього аналізу, підсумовані в Таблиці 2.

Таблиця 2 Проаналізовані клінічні кінцеві точки та їх визначення

Клінічні кінцеві точки	Визначення
Стационарні пероральні параметри PK у суб'єктів, які отримували пероральний CAB 30мг QD протягом щонайменше 8 днів	<ul style="list-style-type: none"> • Ст(мкг/мл): Концентрація в плазмі крові в кінці інтервалу дозування • Примітка: Залежно від дослідження, найнижча концентрація препарату в плазмі фіксувалася як Ст, Ctrough або C0. Ці дані були об'єднані в дослідженнях для аналізу Ст. Якщо було доступно декілька вимірювань C0 на одного суб'єкта, розраховували середнє значення і використовували його як похідний показник кінцевої точки для Ст • AUC_{Ст} (год*мкг/мл): Площа під кривою залежності концентрації від часу протягом одного інтервалу дозування • C_{max} (мкг/мл): Максимальна спостережувана концентрація
Хімічні показники функції печінки, виражені в одиницях xULN (верхня межа норми) у пацієнтів, які отримували пероральний CAB QD	<ul style="list-style-type: none"> • Максимальна зміна рівня загального білірубину (TBL) на фоні лікування порівняно з початковим рівнем • Максимальна зміна рівня аланінаміотрансферази (ALT) на фоні лікування порівняно з початковим рівнем

Відомі функціональні генетичні варіанти UGT1A1 та UGT1A9, які були проаналізовані, включали поліморфізм UGT1A1 rs4148323 (алель *6), поліморфізм UGT1A1 rs8175347 TA5/6/7/8 повторів (алелі *1, *28, *36 та *37) та поліморфізм UGT1A9 rs3832043 (*1B). У цьому аналізі використовували генетично прогнозовану активність для UGT1A1 та UGT1A9, яку визначали за генотипами, як описано в Таблиці 3.

Таблиця 3 Оцінені генетичні маркери

Гени	Прогнозована активність	Генотипи
UGT1A1	Низький (L)	Дві копії алелів *28 (TA7), *37 (TA8) та/або *6
	Скорочений (R)	Одна копія алеля *28 (TA7), *37 (TA8) або *6
	Нормальний (N)	Дикий тип; не можна використовувати *28, *6 або *37
UGT1A9	Нормальний (N)	Дикий тип (T9/9)
	Проміжний (I)	Одна копія *1B (T9/10)
	Швидкий (F)	Дві копії *1B (T10/10)

Примітка: UGT1A1*36 (TA5) викликає дещо підвищену функцію UGT1A1 in vivo та in vitro, але через невелику кількість суб'єктів, які мали цей алель (лише 13 суб'єктів мали один алель *36 і жоден суб'єкт не мав *36/*36 у цьому наборі даних), алель *36 був віднесений до категорії "нормальний" для цілей аналізу

12. Головні критерії включення	Кілька досліджень Здорові та ВІЛ-інфіковані особи
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Перорально САВ 30 мг один раз на день
14. Референтний продукт, дозування, спосіб застосування та сила дії	Н/Д
15. Супутнє лікування	Н/Д
16. Критерії ефективності оцінки/РК	Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні. Див. пункт № 10
17. Критерії оцінки безпеки	Див. пункт № 10
18. Статистичні методи	Лінійні регресійні моделі були використані для визначення зв'язку певного генетичного маркера з кінцевою точкою: Параметри РК ~ Незалежні змінні + Генетично передбачувана активність UGT Максимальна зміна від вихідного рівня ALT або TBL = Незалежні змінні + генетично передбачувана активність UGT Незалежні змінні, які були оцінені для включення в модель, детально описані нижче. Наведені нижче змінні, які були відомими або потенційними коваріатами однієї або більше змінних кінцевих точок, оцінювалися для потенційного включення в якості незалежних змінних та/або індивідуально оцінювалися на предмет зв'язку з кінцевими точками і генетично передбачуваною активністю ферментів. <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження • Стать • Вік • Раса та етнічна приналежність за самозвітом • Індекс маси тіла • Вага

- Базовий рівень TBL та/або ALT

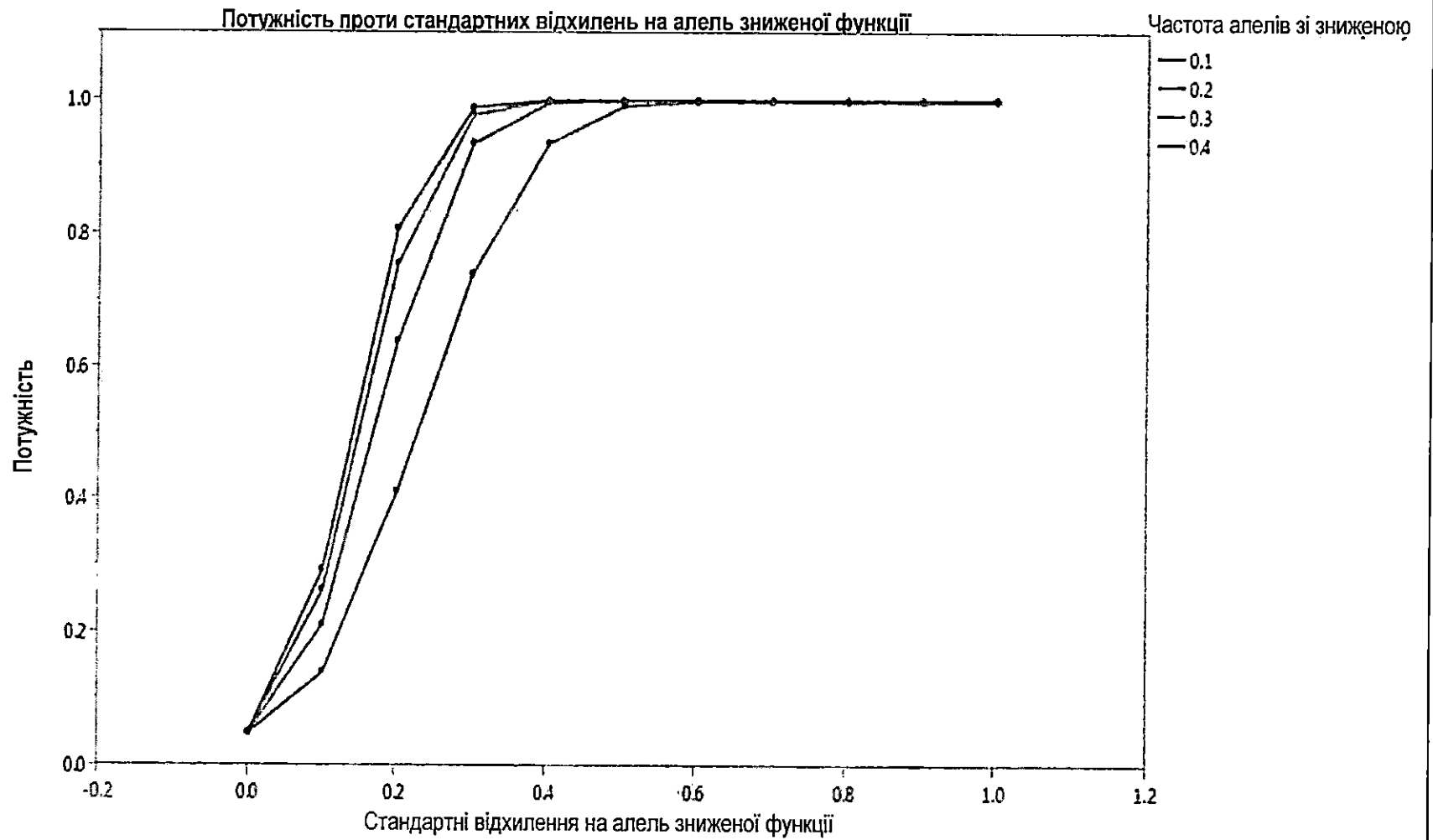
Незалежні змінні, які були достовірно ($p < 0,05$) пов'язані з кожною кінцевою точкою, були включені в модель аналізу. Кінцеві точки, які не були розподілені приблизно нормально, були перетворені в журнал. Було проведено кілька аналізів, використовуючи вищезгадану модель, оцінюючи кожен кінцеву точку і одну генетично передбачувану активність ферменту за один раз.

Основний вплив генотипу моделювався за допомогою функціональних класифікацій UGT, закодованих як адитивна змінна. Генетично передбачена активність UGT1A1 була закодована як: Нормальний=0, знижений=1, низький=2. Генетично передбачена активність UGT1A9 була закодована як: Нормальний=0, Середній=1, Швидкий=2.

Поправка на багаторазове тестування не застосовувалася, і р-значення були вказані для кожного аналізу.

Клінічні дослідження САВ не були розроблені з урахуванням потужності генетичних аналізів. Розрахунки описані тут, щоб зрозуміти діапазон розмірів ефектів, для виявлення яких було проведено це фармакогенетичне дослідження. Для LA1116482 (дослідження з 4-ма учасниками з рандомізацією 1: 1: 1: 1) передбачалося, що приблизно чверть суб'єктів за згодою PGx отримували 30 мг перорального САВ і дані були доступні для аналізу. Було прийнято адитивну модель з наявною фармакогенетичною вибіркою розміром 420 суб'єктів та бажаною частотою хибнопозитивних результатів (альфа) 0,05. Частота носійства алелів зниженої функції та розміри ефектів варіювали. У межах очікуваного розміру вибірки та діапазону частот алелів зі зниженою функцією можна було виявити ефекти від помірної до великої розміру (див. Рис. 1).

Малюнок 1 Міркування щодо потужності



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

Кілька досліджень

20. Результати РК

Генотипи UGT1A1 та UGT1A9

Для генетичних варіантів UGT1A1 та UGT1A9 частоти алелів та генотипів для популяції аналізу РК PGx (N=347) підсумовані в перших двох таблицях нижче, відповідно. Один пацієнт не пройшов генотипування за поліморфізмом UGT1A1 TA5/6/7/8 (rs8175347) і не включений до першої таблиці нижче. Підрахунки для комбінованих генотипів UGT1A1 та UGT1A9 наведені в третій таблиці нижче.

Узагальнення носійства алелів UGT1A1 та генетично передбачуваного статусу активності

rs4148323 (UGT1A1*6)	rs8175347 (UGT1A1 TA5/6/7/8)	Генетично прогнозована активність UGT1A1, N %)		
		Нормальний	Зменшений	Низький рівень
G/G	TA5/6	9		
	TA5/7		4	
	TA6/6	119		
	TA6/7		150	
	TA6/8		6	
	TA7/7			49
	TA7/8			6
A/G	TA6/6		2	
A/A	TA6/6			1
Загалом		128(37%)	162(46,8%)	56(16,2%)

В одного суб'єкта був відсутній генотип для варіанту rs8175347

Узагальнення даних щодо генетично передбачуваного статусу активності UGT1A9

rs3832043 (UGT1A9*1B)	Генетично прогнозована активність UGT1A9, N (%)		
	Нормальний	Проміжний	Швидкий
T9/9	120		
T9/10		162	
T10/10			65
Загалом	120(34,6%)	163(47%)	64(18,4%)

Узагальнені дані щодо перенесення комбінованої активності ферментів UGT1A1 та UGT1A9

		Генетично передбачувана активність UGT1A1		
		Нормальний	Зменшений	Низький рівень
Генетично передбачувана активність UGT1A9	Нормальний	25	57	38
	Проміжний	63	85	14
	Швидкий	40	20	4

В одного суб'єкта був відсутній генотип для UGT1A1

Генетично прогнозована активність UGT1A1 та UGT1A9 корелює з коефіцієнтом кореляції Пірсона "продукт-момент" 0,35.

Оцінка генетичної асоціації з параметрами РК та окремими кінцевими точками переносимості

У цьому дослідженні оцінювали зв'язок генетично прогнозованої активності UGT1A1 або UGT1A9 з параметрами РК та окремими кінцевими точками переносимості у суб'єктів, які отримували пероральний САВ. У таблиці нижче наведено результати для кожної кінцевої точки.

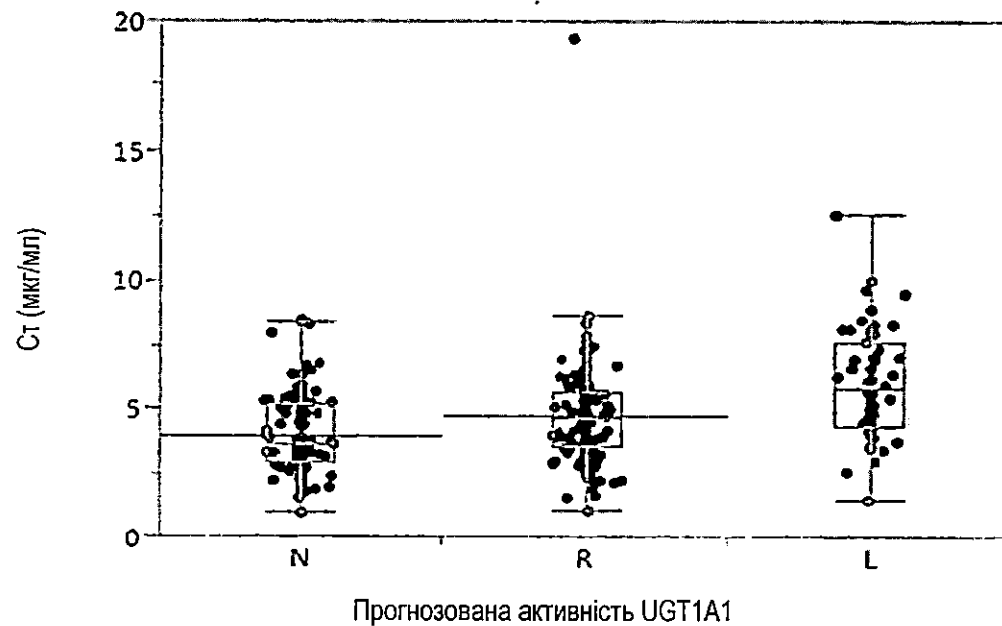
Підсумок результатів аналізу

Гени	Кінцева точка	Аналіз популяцій, N	Значення P	Оцінка параметра для генетично передбачуваної активності (стандартна похибка)	Фінальна модель
UGT1A1	Ст	346	4.89x10 ⁻¹¹	0,19(0,03)	log(Ст) ~ прогнозована активність UGT1A1 + навчання + вік + вага
	AUC _{Ст}	59	0,0013	20,03 (5,89)	AUC _{Ст} ~ прогнозована активність UGT1A1 + дослідження + вага
	Стах	59	0,0213	0,78 (0,33)	Стах ~ прогнозована активність UGT1A1 + дослідження + вага
	Зміна ALT порівняно з початковим рівнем	163	0,6674	-0,03 (0,06)	log(макс ALT) - log(початковий рівень ALT) ~ прогнозована активність UGT1A1
	Зміна TBL порівняно з початковим рівнем	163	7.97x10 ⁻⁶	0,13(0,03)	макс TBL - початкова TBL ~ прогнозована активність UGT1A1
UGT1A9	Ст	347	0,6374	0,01 (0,03)	log(Ст) ~ прогнозована активність UGT1A9 + навчання + вік + вага
	AUC _{Ст}	60	0,9108	-0,77 (6,80)	AUC _{Ст} ~ прогнозована активність UGT1A9 + дослідження + вага
	Стах	60	0,8060	-0,09 (0,36)	Стах ~ прогнозована активність UGT1A9 + дослідження + вага
	Зміна ALT порівняно з початковим рівнем	163	0,3823	-0,05 (0,06)	log(макс ALT) - log(початковий рівень ALT) ~ прогнозована активність UGT1A9
	Зміна TBL порівняно з початковим рівнем	163	0,0412*	0,06(0,03)	макс TBL - початкова TBL ~ прогнозована активність UGT1A9

*Після врахування генетичної варіації UGT1A1 в моделі, UGT1A9 більше не був достовірно пов'язаний зі зміною початкового рівня TBL (p=0,4481)

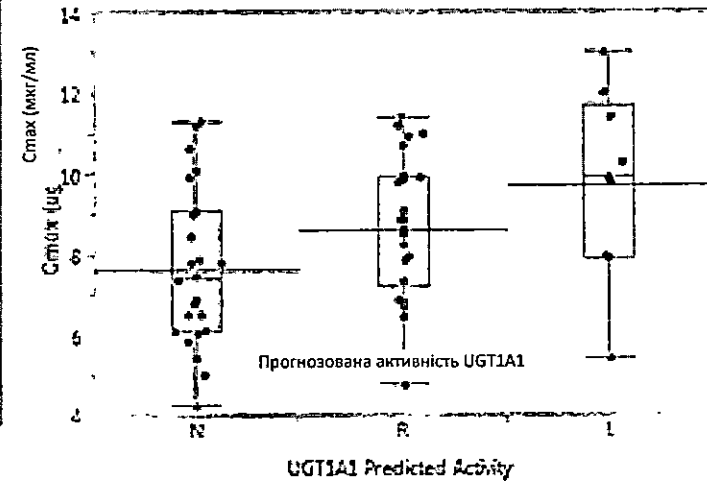
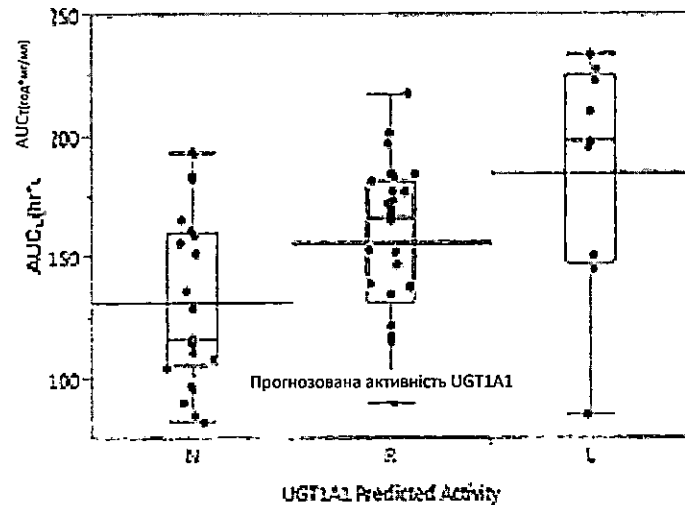
Генетично прогнозована активність UGT1A1, що кодується як адитивна змінна 0/1/2 для нормальної/зниженої/низької активності, була достовірно пов'язана з C_t, AUC_t та C_{max} 30 мг перорального САВ у стаціонарному стані після коригування коваріатів, описаних у таблиці вище (p≤0,05). Середні значення C_t, AUC_t та C_{max} відрізнялися приблизно в 1,5, 1,4 та 1,3 рази відповідно при порівнянні пацієнтів з нормальною та низькою генетично передбачуваною активністю UGT1A1 (див. два рисунки нижче). Генетично прогнозована активність UGT1A1 також достовірно асоціювалася з максимальною зміною від вихідного рівня TBL (p=7,97x10⁻⁶), але не з максимальною зміною від вихідного рівня ALT на фоні лікування (p=0,6674).

Генетичні ефекти генотипів UGT1A1 на Ст перорального прийому 30 мг КАБ у суб'єктів з прогнозованою нормальною (N), зниженою (R) та низькою (L) активністю



	Прогнозована активність UGT1A1		
	N	R	L
Ст	128	162	56
Сер. знач.	4,03	4,72	6,06
Медіана	3,71	4,66	5,86
хвилин	1,02	1,06	1,49
Максимум	8,51	19,3	12,6

Вплив генотипів UGT1A1 на AUC₀₋₂₄ та C_{max} перорального прийому 30 мг САВ у суб'єктів з прогнозованою нормальною (N), зниженою (R) та низькою (L) активністю



	UGT1A1 Predicted Activity		
	N	R	L
Сер. знач.	24	26	9
Медіана	131.43	156.44	185.10
хвилин	115.66	156.44	197.43
Максимум	31.83	83.31	94.12
	192.62	217.46	233.49

	UGT1A1 Predicted Activity		
	N	R	L
Сер. знач.	24	26	9
Медіана	7.64	8.52	9.75
хвилин	7.41	8.60	9.62
Максимум	4.21	4.73	5.40
	11.30	11.43	13.05

Генетично прогнозована активність UGT1A9 не була пов'язана з жодною кінцевою точкою PK або ALT, але була помірно пов'язана з TBL ($p=0,0412$). Після врахування генетично прогнозованої активності UGT1A1 в моделі, генетично прогнозована активність UGT1A9 більше не має значущого зв'язку зі зміною базового рівня TBL ($p=0,4481$), що вказує на те, що зв'язок між UGT1A9 і TBL може бути обумовлений кореляцією між генетичними варіаціями UGT1A1 і UGT1A9 ($p=0,35$ за коефіцієнтом кореляції Пірсона "продукт-момент").

Генетичні ефекти прогнозованої активності ферменту UGT1A1 на параметри PK

У 346 проаналізованих осіб генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана з $\log C_t$ ($p=4,89 \times 10^{-11}$). Була приблизно 1,5-кратна різниця в середньому C_t між суб'єктами з нормальною та низькою прогнозованою активністю (див. перший рисунок вище). Було прийнято адитивну модель, яка, як видається, добре відповідає даним (див. перший рисунок вище).

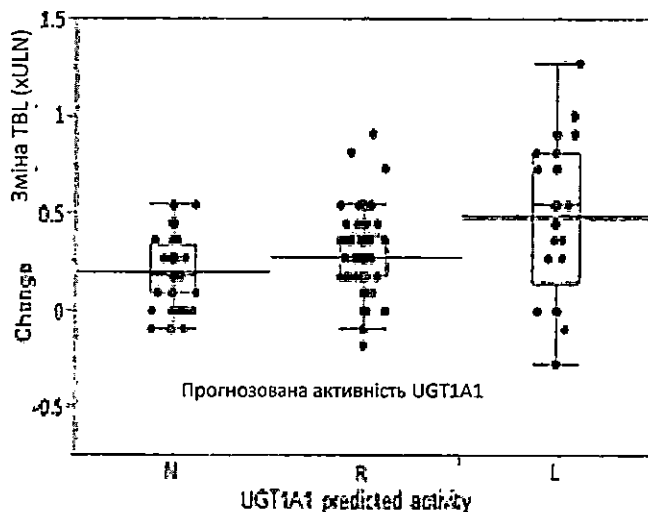
У цьому наборі даних троє суб'єктів були носіями UGT1A1*6 - алеля UGT1A1 зі зниженою функцією, який зазвичай спостерігається в азійській, але не в європеїдній або афроамериканській популяціях. Ст становила 9,51 мкг/мл у пацієнта з Південно-Східної Азії, який мав 2 копії UGT1A1 *6 (низька прогнозована активність UGT1A1); для двох пацієнтів з однією копією UGT1A1 *6 (знижена прогнозована активність UGT1A1) Ст становила 7,64 мкг/мл у корінних гавайців або мешканців тихоокеанських островів та 4,36 мкг/мл у білих іспаномовних пацієнтів, відповідно. Незважаючи на обмежений розмір вибірки, значення Ст, що спостерігаються у цих 3 осіб з прогнозованою низькою та зниженою активністю UGT1A1 внаслідок носійства алелі *6, знаходяться в межах діапазону значень Ст у цьому ж класі активності, зумовленому іншими функціональними алелями (наприклад, *28 та *37). У цьому наборі даних 12 суб'єктів були носіями UGT1A1*37 у поєднанні з алелями UGT1A1*1 або UGT1A1*28 (жоден суб'єкт не мав двох копій UGT1A1*37). Алель UGT1A1*37 знижує активність ферменту і частіше спостерігається в африканських популяціях. Значення Ст, що спостерігаються у цих суб'єктів з алелем *37, знаходяться в межах діапазону значень Ст у цьому ж класі прогнозованої активності, зумовленому іншими функціональними алелями (наприклад, *28 і *6).

Для оцінки генетичних ефектів UGT1A1 на стаціонарну AUC_{0-∞} і C_{max} при пероральному прийомі 30 мг використовували учасників (N=59) 4-х досліджень фази 1. Генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана з AUC_{0-∞} (p=0,0013) та C_{max} (p=0,0213) відповідно. Середні значення AUC_{0-∞} і C_{max} були в 1,4 і 1,3 раза відповідно вищими в осіб з низькою порівняно з нормальною прогнозованою активністю UGT1A1 (див. другий рисунок вище). Було прийнято адитивну модель, яка добре узгоджується з даними (див. другий рисунок вище).

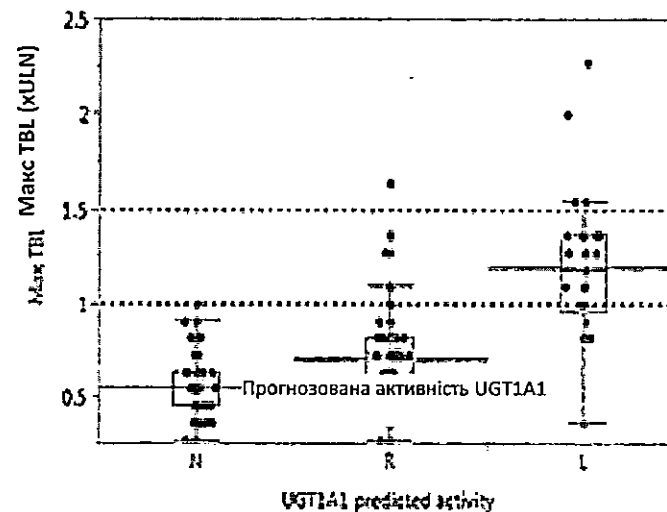
Вплив генетично передбачуваної активності UGT1A1 на зміну TBL порівняно з вихідним рівнем

Оцінка впливу генетично прогнозованої активності UGT1A1 на максимальні зміни на фоні лікування порівняно з вихідним рівнем TBL була проведена з використанням даних ВІЛ-інфікованих пацієнтів (N=163), які отримували пероральні дози 10 мг, 30 мг та 60 мг САВ у фазі 2 дослідження (LA1116482), де клінічні дані були доступні на момент аналізу. Генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана зі зміною TBL (p=7,97x10⁻⁶). Максимальний індивідуальний показник TBL на фоні лікування, що спостерігався в цьому наборі даних, становив 2,27xULN (збільшення на 0,91xULN порівняно з вихідним рівнем 1,36xULN) у пацієнта з низькою генетично передбачуваною активністю UGT1A1. Зі 163 проаналізованих пацієнтів лише 5 осіб мали максимальну TBL на початку лікування $\geq 1,5xULN$, і жоден з них не мав генетично прогнозованої нормальної активності UGT1A1 (4 мали низьку і 1 - знижену активність UGT1A1) (див. рисунок нижче).

Асоціації між генетично передбачуваною активністю UGT1A1 та зміною від вихідного рівня TBL в осіб з передбачуваною нормальною (N), зниженою (R) та низькою (L) активністю



	N	R	L
Сер. знач.	56	82	25
Медіана	0.2029	0.2753	0.4909
хвилин	0.1818	0.2727	0.5455
Максимум	-0.0909	-0.5455	-0.2727
-----	0.5455	0.9091	1.2727



	N	R	L
Сер. знач.	56	82	25
Медіана	0.5601	0.7095	1.2000
хвилин	0.5455	0.7273	1.1818
Максимум	0.2727	0.2727	0.3636
-----	1.0000	1.6364	2.2727

21. Результати безпеки

Див. пункт № 20

22. Висновок (резюме)

- Генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана зі стаціонарними параметрами перорального застосування САВ 30 мг РК Ст, АUC_т і Ст_{ах}, причому середні значення Ст, АUC_т і Ст_{ах} у 1,5, 1,4 і 1,3 раза відповідно були вищими в осіб з низькою відносно нормальної прогнозованою активністю. Виходячи з кумулятивного РК САВ та даних з безпеки, зібраних на сьогоднішній день, очікується, що така величина збільшення експозиції САВ не матиме клінічно значущого впливу і не змінить зрозумілий профіль користі-ризик перорального прийому 30 мг САВ.
- Генетично прогнозована активність UGT1A1 достовірно асоціювалася зі зміною вихідного рівня TBL, але не ALT. Жоден з п'яти пацієнтів, які мали максимальний рівень TBL $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ на початку лікування в цьому наборі даних, не мав генетично прогнозованої нормальної активності UGT1A1; всі вони були носіями одного або декількох алелів UGT1A1 зі зниженою функцією.
- Генетичний варіант UGT1A9 (*1B) не був пов'язаний з жодною з проаналізованих кінцевих точок РК або з максимальним

	<p>рівнем ALT на початку лікування, але був помірно пов'язаний з максимальним рівнем TBL на початку лікування. Після врахування генетично передбачуваної активності UGT1A1 в рамках тієї ж моделі, UGT1A9 *1B більше не має значущого зв'язку зі зміною базового рівня TBL, що дозволяє припустити, що зв'язок між UGT1A9 і TBL може бути обумовлений кореляцією між UGT1A1 і UGT1A9.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<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 - 31

Study ID-208580

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release 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	Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV-Infected Children and Adolescents - Cohort 1, Week 16 Interim Report, Study 208580 (Cohort 1, Week 16)
6. Phase of clinical trial	Phase 1/2
7. Period of clinical trial	from [03April2019] – [10September2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA and Puerto Rico
9. Number of trial subjects	<p>Cohort 1</p> <p>Planned: 35</p> <p>Actual: 23</p>
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To confirm the doses for oral CAB followed by long-acting (LA) injectable CAB (CAB LA) in human immunodeficiency virus (HIV)-infected,

	<p>virologically suppressed adolescents by evaluating:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety and multiple-dose pharmacokinetics (PK) of oral CAB through Week 4; ○ Safety and multiple-dose PK of CAB LA through Week 16. <ul style="list-style-type: none"> • To confirm doses for injectable RPV LA in HIV-infected, virologically suppressed adolescents by evaluating safety and multiple-dose PK of RPV LA through Week 16. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the tolerability and acceptability of CAB LA through Week 16 in HIV-infected, virologically suppressed adolescents. • To evaluate the tolerability and acceptability of RPV LA through Week 16 in HIV-infected, virologically suppressed adolescents.
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>Study 208580 is an ongoing Phase 1/2 multicenter, open-label, noncomparative study of the safety, acceptability, tolerability, and PK of oral and LA injectable CAB and LA injectable RPV in virologically suppressed HIV-infected adolescents 12 to <18 years of age and weighing at least 35 kg who are receiving stable combination antiretroviral (ARV) therapy (cART) consisting of 2 or more drugs from 2 or more classes of ARV drugs.</p> <p>Adolescent, HIV-1 infected participants have been enrolled in Cohort 1 and assigned to Cohort 1C or Cohort 1R based on their background cART regimen. Following enrollment, participants received at least 4 weeks of oral lead-in (OLI) of CAB or RPV while continuing their background cART (Cohort 1 Step 1) for assessing tolerability before starting the LA injections of the assigned drug. LA injections were administered every 4 weeks (Q4W) for a total of 3 injections while continuing the background cART (Cohort 1 Step 2). Cohort 2 (CAB + RPV) had not opened to accrual as of the data cut-off for the Cohort 1 Week 16 interim analysis; therefore, there are no data available yet for the oral CAB + RPV or CAB LA + RPV LA combination regimens in adolescents.</p>

Details of the CAB or RPV dosing for Cohort 1 are as follows:

- CAB (Cohort 1C) – CAB 30 mg once daily orally for at least 4 weeks (up to a maximum of 6 weeks) in addition to cART (Step 1), followed by 3 intramuscular (IM) injections of CAB LA, each separated by 4 weeks (600 mg for the first injection and 400 mg for the second and third injections), in addition to cART (Step 2).
- RPV (Cohort 1R) – RPV 25 mg once daily orally for at least 4 weeks (up to a maximum of 6 weeks) in addition to cART (Step 1), followed by 3 IM injections of RPV LA, each separated by 4 weeks (900 mg for the first injection and 600 mg for the second and third injections), in addition to cART (Step 2).

Participants in Cohort 1 were to be followed for up to 64 weeks. Participants were to be followed for at least 4 weeks in Step 1 (OLI) and at least 12 weeks in Step 2 (injection phase). Participants were to be followed (on cART, off study drug) for up to an additional 48 weeks after completing Week 16 as part of long-term safety and washout PK follow-up (LSFU).

12. Main inclusion criteria

This study recruited HIV-1 infected virologically suppressed (HIV-1 ribonucleic acid [RNA] <50 copies per milliliter [c/mL]) adolescents 12 to <18 years of age and weighing at least 35 kg on stable cART consisting of 2 or more drugs from 2 or more classes of ARV drugs.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Investigational Product	Dose and Route of Administration	Batch Numbers
CAB	30 mg tablet Oral	172401846, 172401848, 182410366
CAB LA	600 mg, 400 mg IM	172406227, 192413900
RPV	25 mg tablet Oral	HGL7400, JGL2C00
RPV LA	900 mg, 600 mg IM	172406706, 192414530, 202417589

Participants on a protease inhibitor (PI)-based and/or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based cART regimen were to be assigned to

	<p>Cohort 1C, and participants on an integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-based cART regimen were to be assigned to Cohort 1R. Participants in Cohort 1C were to receive CAB 30 mg once daily orally for 4 to 6 weeks in addition to cART, followed by 3 IM injections of CAB LA, each separated by 4 weeks (600 mg for the first injection and 400 mg for the second and third injections), in addition to cART. Participants in Cohort 1R were to receive RPV 25 mg once daily orally for 4 to 6 weeks in addition to cART, followed by 3 IM injections of RPV LA, each separated by 4 weeks (900 mg for the first injection and 600 mg for the second and third injections), in addition to cART.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A
15. Concomitant therapy	<p>Permitted medications: All concomitant medications received by enrolled participants were to be noted in the applicable source documents as part of the medical and medication histories obtained at each study visit. This was to include prescription and non-prescription (over-the-counter) medications; vaccines and other preventive medications; therapeutic foods and nutritional supplements; and alternative, complementary, and traditional medications and preparations. All concomitant medications (except herbal or traditional) were to be entered into the eCRF.</p> <p>Any study participant who required a medication considered prohibited per protocol while on study drug was required to have the study drug held or permanently discontinued. Upon identification of the need for a prohibited medication, the site investigator was to consult the CMC for further guidance on study drug management.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	The primary analysis population for the Cohort 1 Week 16 interim analysis included all participants who took at least 1 dose of any study drug; this population was analyzed with respect to the objectives listed above (Item #10).
17. Criteria for evaluation safety	The primary analysis population for the Cohort 1 Week 16 interim analysis included all participants who took at least 1 dose of any study drug; this population was analyzed with respect to the objectives listed above (Item #10).
18. Statistical methods	Percentages and descriptive statistics were calculated with a primary focus on safety

and PK data. No statistical testing was performed. Confidence intervals (CIs) were generated for key safety and PK outcomes. Listings were generated for all available data.

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

		Cohort 1C (n=8)	Cohort 1R (n=15)	Total (N=23)
Age (years)	n	8	15	23
	Mean (standard deviation [SD])	14.9 (1.96)	15.9 (1.53)	15.6 (1.73)
	Median (25th percentile, 75th percentile [Q1,Q3])	14.5 (13.5, 17.0)	17.0 (15.0, 17.0)	16.0 (14.0, 17.0)
	Min, Max	12, 17	12, 17	12, 17
Sex at Birth (n [%])	Female	2 (25.0)	8 (53.3)	10 (43.5)
	Male	6 (75.0)	7 (46.7)	13 (56.5)
Race (n [%])	Asian	1 (12.5)	0	1 (4.3)
	Black or African American	7 (87.5)	11 (73.3)	18 (78.3)
	White	0	4 (26.7)	4 (17.4)
Ethnicity (n [%])	Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	12 (80.0)	20 (87.0)
	Hispanic or Latino	0	3 (20.0)	3 (13.0)
Body Mass Index (BMI; kg/m ²)	n	8	15	23
	Mean (SD)	20.7 (3.7)	24.5 (4.7)	23.2 (4.7)
	Median (Q1,Q3)	19.6 (18.2, 23.4)	24.5 (20.5, 27.9)	23.5 (19.4, 27.2)
	Min, Max	16.4, 27.2	17.0, 31.3	16.4, 31.3
Completed Week 4b (oral)		8 (100.0)	14 (93.3)	22 (95.7)
Completed Week 16 (oral + IM)		8 (100.0)	13 (86.7)	21 (91.3)
Prematurely Discontinued Study Treatment (Adverse Event [AE])		0	2 (13.3)	2 (8.7)

20. Efficacy/PK results

Efficacy: All participants were virologically suppressed to <50 c/mL at Week 16, and there were no incidents of confirmed virologic failure through the Cohort 1 Week 16 interim analysis. Thus, no resistance data are available for summary.

Pharmacokinetics: The median Week 2 area under the plasma concentration-time curve (AUC) for CAB following oral dosing (160 µg•h/mL) was within the target range of 46 to 277 µg•h/mL, and the median concentration 28 days after the third injection (i.e., Week 16 trough concentration [C₀]) for CAB following IM administration (3.11 µg/mL) was within the target range of 0.8 to 6.7 µg/mL. The

median concentration 28 days after the third injection for RPV following IM administration (52.9 ng/mL) was within the target range of 39 to 154 ng/mL. The target ranges defined for each comparison were based on adult data.

21. Safety results

	Cohort IC (n=8) n (%)			Cohort IR (n=15) n (%)		
	OLI ^a	Week 16 ^b	All Data ^c	OLI ^a	Week 16 ^b	All Data ^c
Any AE ^d	3 (37.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	12 (80.0)	15 (100)	15 (100)
Any AE, ^d excluding injection site reactions (ISRs)	Not applicable (n/a)	6 (75.0)	Not reported (NR)	n/a	14 (93.3)	NR
Any ISR	n/a	5 (62.5)	NR	n/a	8 (61.5)	NR
Any ≥Grade 3 ^e AE ^d	0	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (26.7)
Drug-related ^f AE ^d	1 (12.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	2 (13.3)	9 (60.0)	9 (60.0)
Drug-related AE, excluding ISRs	n/a	2 (25.0)	NR	n/a	4 (26.7)	NR
Drug-related ≥Grade 3 ^e AE	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Permanently discontinued study treatment due to drug-related ^f AE	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Any serious AE (SAE) ^g	0	0	0	0	0	1 (6.7)
Drug-related ^f SAE	0	0	0	0	0	0
Fatal SAE	0	0	0	0	0	0
Drug-related ^f fatal SAE	0	0	0	0	0	0

- a. AEs after oral treatment end date +1 day for participants who discontinued treatment in OLI and AEs after Week 4b injection date -1 day for participants who received injections have been excluded from the OLI analysis.
- b. AEs after oral treatment end date +1 day for participants who discontinued treatment in OLI and AEs after final injection date +42 days for participants who received injections have been excluded from the analysis through Week 16.
- c. Includes data from LSFU; no results have been excluded from the analysis for all available data.
- d. Includes clinical and laboratory-related AEs.
- e. Grade 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Potentially Life-Threatening, 5 = Death; no Grade 5 AEs were reported.
- f. Drug-relatedness of AEs^e was determined by the investigator.
- g. SAEs included International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-defined SAEs and malignancies.

The most common AEs reported through Week 16 (occurring in ≥3 participants in

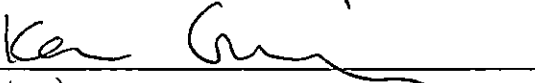
either Cohort 1C or Cohort 1R) are presented below:

Preferred Term	Cohort 1C (n=8)					Cohort 1R (n=15)				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grade	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total
Injection site pain	2 (25.0)	3 (37.5)	0	0	5 (62.5)	6 (40.0)	3 (20.0)	0	0	9 (60.0)
Cough	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	5 (62.5)	3 (20.0)	0	0	0	3 (20.0)
Nasal congestion	3 (37.5)	0	0	0	3 (37.5)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	3 (20.0)
Headache	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)	3 (20.0)	0	0	4 (26.7)
Oropharyngeal pain	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)	3 (20.0)	0	0	0	3 (20.0)
Nasal mucosal disorder	0	0	0	0	0	3 (20.0)	0	0	0	3 (20.0)

Two participants in Cohort 1R discontinued treatment with study drug prematurely: 1 due to Grade 3, non-serious, drug hypersensitivity following the first oral dose of RPV and 1 due to Grade 1 procedural pain when the first injection was attempted. For the latter participant, no RPV LA was injected at the time of the administration attempt due to the participant requesting cessation of the procedure.

Drug-related AEs were reported by 5 (62.5%) and 9 (60.0%) participants in Cohort 1C and Cohort 1R, respectively; the most commonly reported drug-related AE was injection site pain (n=5 [62.5%] and n=8 [53.3%] in Cohort 1C and Cohort 1R, respectively). Two drug-related AEs \geq Grade 3 were reported: the aforementioned drug hypersensitivity leading to study drug discontinuation in a participant in Cohort 1R and a non-serious Grade 3 AE of insomnia in a participant in Cohort 1C.

One participant in Cohort 1R had a Grade 4 SAE of blood creatine phosphokinase increased beginning on Day 184 (LSFU) that was considered not related to study drug.

	<p>There were no clear patterns in median hematology or chemistry parameters over time for participants in either Cohort 1C or Cohort 1R; the majority of all participants had no changes in grade for all graded laboratory parameters through Week 16. No clinically important findings were noted in either Cohort 1C or Cohort 1R with respect to electrocardiograms (ECGs) or vital signs. No new safety signals were identified relative to the established safety profile with CAB + RPV in HIV treatment for adults.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The observed PK and safety data from this study support the acceptability of the use of the adult CAB + RPV monthly dosing regimen in adolescents. • The observed PK profiles met the desired exposure targets for CAB (oral and IM administration) and RPV (IM administration). • The Cohort 1 Week 16 interim analysis safety data observed in adolescents receiving either CAB or RPV did not identify any new safety concerns or new safety signals in comparison with the safety profile established with CAB + RPV in the treatment of HIV-positive adults or relative to the known safety profile of oral RPV in adults and adolescents.
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p style="text-align: center;">  _____ (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 - 31
Випробування ID-208580

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	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту 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 Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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 I/II дослідження безпеки, прийнятності, переносимості та фармакокінетики перорального та ін'єкційного каботегравіру тривалої дії та ін'єкційного рилпівіріну тривалої дії у ВІЛ-інфікованих дітей та підлітків з вірусологічною супресією - когорта 1, тиждень 16, проміжний звіт, дослідження 208580 (когорта 1, тиждень 16)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період клінічного випробування	з [03 квітня 2019] – [10 вересня 2020]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США і Пуерто-Ріко
9. Кількість досліджуваних	Когорта 1 Заплановано: 35 Фактично: 23
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна • Підтвердити дози для перорального застосування САВ з подальшим

	<p>застосуванням ін'єкційного САВ пролонгованої дії (САВ LA) у підлітків, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), з вірусологічною супресією, шляхом оцінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Безпека та фармакокінетика багаторазових доз (РК) пероральних САВ до 4-го тижня; ○ Безпека та багаторазові дози САВ LA до 16-го тижня. <ul style="list-style-type: none"> • Підтвердити дози для ін'єкційних RPV LA у ВІЛ-інфікованих підлітків з вірусологічною супресією, оцінивши безпеку та РК багаторазових доз RPV LA до 16-го тижня. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити переносимість та прийнятність САВ LA до 16-го тижня у ВІЛ-інфікованих підлітків з вірусологічною супресією. • Оцінити переносимість та прийнятність RPV LA до 16-го тижня у ВІЛ-інфікованих підлітків з вірусологічною супресією.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження 208580 - це поточне багатоцентрове, відкрите, непорівняльне дослідження 1/2 фази безпеки, прийнятності, переносимості та РК перорального та ін'єкційного САВ та ін'єкційного RPV у вірусологічно пригнічених ВІЛ-інфікованих підлітків віком від 12 до <18 років та вагою не менше 35 кг, які отримують стабільну комбіновану антиретровірусну терапію (сART), що складається з 2 або більше препаратів з 2 або більше класів антиретровірусних лікарських засобів.</p> <p>ВІЛ-1 інфіковані учасники підліткового віку були зараховані до Когорти 1 та віднесені до Когорти 1С або Когорти 1R залежно від їхньої попередньої схеми сART. Після включення в дослідження учасники отримували щонайменше 4 тижні перорального введення (OLI) САВ або RPV, продовжуючи при цьому фонову сART (Когорта 1, Крок 1) для оцінки переносимості перед початком ін'єкцій призначеного препарату в LA. Ін'єкції LA вводили протягом 4 тижнів (Q4W), загалом 3 ін'єкції, одночасно продовжуючи фонову сART (Когорта 1, Крок 2). Когорта 2 (САВ + RPV) не була відкрита для накопичення даних на момент відсікання даних для проміжного аналізу Когорти 1 Тиждень 16; отже, поки що немає даних для пероральних схем САВ + RPV або комбінованих схем САВ LA + RPV LA у підлітків.</p>

	<p>Детальна інформація про дозування CAB або RPV для когорти 1 наведена нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB (когорта 1C) - CAB 30 мг один раз на добу перорально протягом щонайменше 4 тижнів (максимум до 6 тижнів) на додаток до cART (крок 1), після чого 3 внутрішньом'язові (IM) ін'єкції CAB LA, кожна з яких розділена 4 тижнями (600 мг для першої ін'єкції та 400 мг для другої та третьої ін'єкції), на додаток до cART (крок 2). • RPV (когорта 1R) - RPV 25 мг один раз на добу перорально протягом щонайменше 4 тижнів (максимум до 6 тижнів) на додаток до cART (крок 1), після чого 3 в/м ін'єкції RPV LA, кожна з яких розділена 4 тижнями (900 мг для першої ін'єкції та 600 мг для другої і третьої ін'єкції), на додаток до cART (крок 2). <p>Учасники когорти 1 мали спостерігатися протягом 64 тижнів. Учасники повинні були спостерігатися протягом щонайменше 4 тижнів на Етапі 1 (OLI) і щонайменше 12 тижнів на Етапі 2 (ін'єкційна фаза). За учасниками слід було спостерігати (на cART, без досліджуваного препарату) протягом додаткових 48 тижнів після завершення 16-го тижня в рамках довгострокового спостереження за безпекою та вимиванням РК (LSFU).</p>															
12. Основні критерії включення	<p>У цьому дослідженні брали участь ВІЛ-1-інфіковані підлітки з вірусологічною супресією (рівень рибонуклеїнової кислоти [РНК] ВІЛ-1 <50 копій на мілілітр [к/мл]) віком від 12 до <18 років і вагою не менше 35 кг, які отримують стабільну антиретровірусну терапію (cART), що складається з 2 або більше препаратів з 2 або більше класів антиретровірусних препаратів.</p>															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1" data-bbox="1093 1054 2085 1337"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний продукт</th> <th>Доза та спосіб застосування</th> <th>Номери серій</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAB</td> <td>Таблетки по 30 мг перорально</td> <td>172401846,172401848, 182410366</td> </tr> <tr> <td>CAB LA</td> <td>600 мг, 400 мг IM</td> <td>172406227 192413900</td> </tr> <tr> <td>RPV</td> <td>Таблетки по 25 мг перорально</td> <td>HGL7400, JGL2C00</td> </tr> <tr> <td>RPVLA</td> <td>900 мг, 600 мг IM</td> <td>172406706,192414530, 202417589</td> </tr> </tbody> </table> <p>Учасники, які отримували схему cART на основі інгібіторів протеази (PI) та/або ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI), повинні були бути</p>	Досліджуваний продукт	Доза та спосіб застосування	Номери серій	CAB	Таблетки по 30 мг перорально	172401846,172401848, 182410366	CAB LA	600 мг, 400 мг IM	172406227 192413900	RPV	Таблетки по 25 мг перорально	HGL7400, JGL2C00	RPVLA	900 мг, 600 мг IM	172406706,192414530, 202417589
Досліджуваний продукт	Доза та спосіб застосування	Номери серій														
CAB	Таблетки по 30 мг перорально	172401846,172401848, 182410366														
CAB LA	600 мг, 400 мг IM	172406227 192413900														
RPV	Таблетки по 25 мг перорально	HGL7400, JGL2C00														
RPVLA	900 мг, 600 мг IM	172406706,192414530, 202417589														

	<p>віднесені до когорти 1С, а учасники, які отримували схему сART на основі інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази (INSTI), повинні бути віднесені до когорти 1R. Учасники когорти 1С повинні були отримувати CAB 30 мг один раз на день перорально протягом 4-6 тижнів на додаток до сART, після чого їм було призначено 3 ін'єкції CAB LA внутрішньовенно з інтервалом у 4 тижні (600 мг для першої ін'єкції та 400 мг для другої і третьої ін'єкцій), на додаток до сART. Учасники когорти 1R повинні були отримувати RPV 25 мг один раз на день перорально протягом 4-6 тижнів на додаток до сART, а потім 3 ін'єкції RPV LA внутрішньовенно з інтервалом у 4 тижні (900 мг для першої ін'єкції та 600 мг для другої та третьої ін'єкцій) на додаток до сART.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати: Усі супутні лікарські засоби, які отримували учасники, повинні були бути зазначені у відповідних первинних документах як частина історії хвороби та медикаментозного лікування, отриманої під час кожного візиту в дослідження. Сюди мали входити рецептурні та безрецептурні (безрецептурні) ліки; вакцини та інші профілактичні препарати; лікувальні продукти харчування та харчові добавки; а також альтернативні, комплементарні та традиційні ліки і препарати. Всі супутні ліки (крім рослинних або традиційних) повинні були бути внесені в eCRF.</p> <p>Будь-який учасник дослідження, який потребував ліків, що вважаються забороненими згідно з протоколом, під час прийому досліджуваного препарату, повинен був призупинити прийом досліджуваного препарату або назавжди припинити його прийом. При виявленні потреби в забороненому лікарському засобі дослідник повинен був проконсультуватися з СМС для отримання подальших вказівок щодо поводження з досліджуваним лікарським засобом.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна популяція для проміжного аналізу Когорти 1 Тиждень 16 включала всіх учасників, які прийняли принаймні 1 дозу будь-якого досліджуваного препарату; ця популяція була проаналізована відповідно до цілей, перелічених вище (пункт №10).
17. Критерії оцінки безпеки	Первинна популяція для проміжного аналізу Когорти 1 Тиждень 16 включала всіх учасників, які прийняли принаймні 1 дозу будь-якого досліджуваного препарату; ця популяція була проаналізована відповідно до цілей, перелічених вище (пункт №10).
18. Статистичні методи	Відсотки та описові статистичні дані були розраховані з першочерговим акцентом на дані з безпеки та РК. Статистичне тестування не проводилося. Довірчі інтервали (CI) були сформовані для ключових результатів з безпеки та РК. Списки були

сформовані для всіх наявних даних.

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

		Когорта 1C (n=8)	Когорта 1R (n=15)	Загалом (N=23)
Вік (років)	n	8	15	23
	Середнє значення (стандартне відхилення) (SD)	14,9(1,96)	15,9 (1,53)	15,6 (1,73)
	Медіана (25-й перцентиль, 75-й перцентиль (Q1, Q3))	14,5(13,5, 17,0)	17,0(15,0, 17,0)	16,0(14,0, 17,0)
	Мін. Макс.	12,17	12,17	12,17
Стать та народження (n (%))	Жіноча	2(25,0)	8 (53,3)	10 (43,5)
	Чоловіча	6(75,0)	7 (46,7)	13 (56,5)
Раса(n (%))	Азіатська раса	1(12,5)	0	1 (4,3)
	Чорношкірі або афро-американці	7(87,5)	11 (73,3)	18 (78,3)
	Білошкірі	0	4(26,7)	4 (17,4)
Етнічна приналежність(n (%))	Не іспаномовні чи латиноамериканці	8(100,0)	12 (80,0)	20 (87,0)
	Латиноамериканці або латиноамериканці	0	3(20,0)	3 (13,0)
Індекс маси тіла (BMI; кг/м ²)	n	8	15	23
	Середнє значення (SD)	20,7(3,7)	24,5 (4,7)	23,2 (4,7)
	Медіана (Q1, Q3)	19,6(18,2,23,4)	24,5(20,5,27,9)	23,5(19,4, 27,2)
	мін, макс	16,4,27,2	17,0,31,3	16,4, 31,3
Завершено Тиждень 4b (перорально)		8(100,0)	14 (93,3)	22 (95,7)
Завершено Тиждень 16 (перорально+ IM)		8(100,0)	13 (86,7)	21 (91,3)
Передчасне припинення лікування у дослідженні (побічна реакція) (ПР)		0	2(13,3)	2 (8,7)

20. Результати ефективності

Ефективність: У всіх учасників вірусологічне пригнічення було досягнуто до <50 кл/мл на 16-му тижні, і не було жодного випадку підтвердженої вірусологічної невдачі в проміжному аналізі Когорти 1 на 16-му тижні. Таким чином, для узагальнення немає даних про стійкість.

Фармакокінетика: Середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) у плазмі крові на 2-му тижні після перорального застосування (160 мг/мл) для САВ була в межах цільового діапазону від 46 до 277 мг/мл, а середня концентрація через 28 днів після третьої ін'єкції (тобто концентрація на 16-му тижні [C₀]) для САВ після внутрішньовенного введення (3,11 мг/мл) була в межах цільового діапазону від 0,8 до

6,7 мг/мл. Медіана концентрації через 28 днів після третьої ін'єкції для RPV після внутрішньовенного введення (52,9 нг/мл) була в межах цільового діапазону від 39 до 154 нг/мл. Цільові діапазони, визначені для кожного порівняння, базувалися на даних дорослих.

21. Результати безпеки

	Когорта IC (n=8) n (%)			Когорта IR (n=15) n (%)		
	OLI ^a	ТИЖДЕНЬ 16 ^b	Всі дані ^c	OLI ^a	ТИЖДЕНЬ 16 ^b	Всі Дані ^c
Будь-яка ПР	3(37,5)	6 (75,0)	6(75,0)	12(80,0)	15(100)	15(100)
Будь-які ПР, d за винятком реакцій у місці введення (ISR)	Немає даних (н/д)	6(75,0)	Не повідомляється (NR)	н/д	14(93,3)	NR
Будь-яка ISR	н/д	5(62,5)	NR	н/д	8(61,5)	NR
Будь-яка ПР ≥ класу 3	0	3 (37,5)	4(50,0)	1 (6,7)	3 (20,0)	4 (26,7)
ПР пов'язана з наркотиками	1(12,5)	5(62,5)	5(62,5)	2(13,3)	9(60,0)	9(60,0)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	н/д	2(25,0)	NR	н/д	4(26,7)	NR
ПР, пов'язаний із застосуванням наркотиків, ≥ ступеня 3	0	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)
Постійно припинили досліджуване лікування через ПР, пов'язану з медикаментозним лікуванням	0	0	0	1(6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)
Будь-яка побічна реакція (СПР)	0	0	0	0	0	1(6,7)
СПР пов'язані з лікарським засобом	0	0	0	0	0	0
Смертельна СПР	0	0	0	0	0	0
Смертельні СПР, пов'язані з наркотиками	0	0	0	0	0	0

- a. ПР після дати закінчення перорального лікування +1 день для учасників, які припинили лікування в OLI, та ПР після дати введення ін'єкції на тиждень 4b -1 день для учасників, які отримували ін'єкції, були виключені з OLI-аналізу.
- b. ПР після дати закінчення перорального лікування +1 день для учасників, які припинили лікування в OLI, та ПР після дати останньої ін'єкції +42 дні для учасників, які отримували ін'єкції, були виключені з аналізу до 16-го тижня.
- c. Включає дані LSFU; жоден результат не був виключений з аналізу за всіма наявними даними.
- d. Включає клінічні та лабораторні ПР.
- e. Ступінь 1 = середній, 2 - помірний, 3 = важкий. 4 = потенційно загрожує життю, 5 - смерть; не повідомлялося про ПР 5-го ступеня.
- f. Медикаментозну приналежність ПР визначав дослідник.
- g. До СПР належать визначені Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) СПР та злочисні новоутворення.

Найпоширеніші ПР, про які повідомлялося до 16-го тижня (що виникали у ≥3

учасників у когорті 1С або когорті 1R), наведено нижче:

Бажаний термін	Когорта 1С (n=8)					Когорта 1R (n=15)				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ступінь	1	2	3	4	Загалом	1	2	3	4	Загалом
Біль у місці введення	2 (25,0)	3 (37,5)	0	0	5 (62,5)	6 (40,0)	3 (20,0)	0	0	9 (60,0)
Кашель	4 (50,0)	1 (12,5)	0	0	5 (62,5)	3 (20,0)	0	0	0	3 (20,0)
Закладеність носа	3 (37,5)	0	0	0	3 (37,5)	2 (13,3)	1 (6,7)	0	0	3 (20,0)
Головний біль	1 (12,5)	0	0	0	1 (12,5)	1 (6,7)	3 (20,0)	0	0	4 (26,7)
Орофарингеальний біль	2 (25,0)	0	0	0	2 (25,0)	3 (20,0)	0	0	0	3 (20,0)
Захворювання слизової оболонки носа	0	0	0	0	0	3 (20,0)	0	0	0	3 (20,0)

Двоє учасників Когорти 1R передчасно припинили лікування досліджуваним препаратом: 1 через несерйозну медикаментозну гіперчутливість 3-го ступеня після першої пероральної дози RPV та 1 через процедурний біль 1-го ступеня під час спроби першої ін'єкції. Останньому учаснику під час спроби введення не було введено жодного препарату RPV LA через те, що учасник попросив припинити процедуру.

Про ПР, пов'язані з прийомом препарату, повідомили 5 (62,5%) та 9 (60,0%) учасників у когортах 1С та 1R відповідно; найпоширенішою ПР, пов'язаною з прийомом препарату, був біль у місці ін'єкції (n=5 [62,5%] та n=8 [53,3%] у когортах 1С та 1R, відповідно). Повідомлялося про два пов'язані з препаратом ПР ≥ 3 -го ступеня: вищезгадана гіперчутливість до препарату, що призвела до припинення прийому досліджуваного препарату в учасника когорти 1R, та несерйозне ПР 3-го ступеня у вигляді безсоння в учасника когорти 1С.

В одного учасника когорти 1R спостерігалось підвищення рівня креатинфосфокінази крові 4-го ступеня, починаючи з 184-го дня (LSFU), що вважалось не пов'язаним з

	<p>прийомом досліджуваного препарату. Смертей або вагітностей не було ні в когорті 1С, ні в когорті 1R. Не було виявлено чітких закономірностей у середніх значеннях гематологічних або хімічних показників з плином часу для учасників Когорти 1С або Когорти 1R; у більшості всіх учасників не було змін в оцінці всіх лабораторних показників до 16-го тижня. Ні в когорті 1С, ні в когорті 1R не було виявлено жодних клінічно важливих даних щодо електрокардіограми (ЕКГ) або показників життєдіяльності. Не було виявлено жодних нових сигналів безпеки відносно встановленого профілю безпеки при застосуванні САВ + RPV у лікуванні ВІЛ-інфекції у дорослих.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Спостережувані дані щодо РК та безпеки, отримані в цьому дослідженні, підтверджують прийнятність застосування щомісячного режиму дозування дорослого препарату САВ + RPV у підлітків. • Спостережувані профілі РК відповідали бажаним цільовим значенням експозиції для САВ (пероральне та внутрішньовенне введення) та RPV (внутрішньовенне введення). • Дані проміжного аналізу безпеки Когорти 1 Тиждень 16, що спостерігалися у підлітків, які отримували або САВ, або RPV, не виявили жодних нових проблем безпеки або нових сигналів безпеки порівняно з профілем безпеки, встановленим для САВ + RPV при лікуванні ВІЛ-позитивних дорослих, або порівняно з відомим профілем безпеки перорального застосування RPV у дорослих та підлітків.
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 - 32
Study ID-201584

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release 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 III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants: Week 124 Results – Amendment 01, Study 201584 Week 124
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	from [27October2016] – [21February2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Canada, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, Russia, South Africa, Spain, United Kingdom and the USA

9. Number of trial subjects	planned: 629 actual: 566
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To demonstrate the non-inferior antiviral activity of switching to intramuscular (IM) Cabotegravir (CAB) + Rilpivirine (RPV) every 4 weeks (monthly) compared to continuation of continued/current antiretroviral regimen (CAR) over 48 weeks in human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) antiretroviral naïve subjects. <p>Main Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the antiviral and immunologic effects, safety and tolerability, and viral resistance of cabotegravir (CAB) LA + rilpivirine (RPV) LA at Week 124 and over time for subjects in the randomized CAB + RPV group and for subjects switching from ABC/DTG/3TC to CAB + RPV in the Extension Phase, with and without oral lead-in (OLI). To evaluate the pharmacokinetics of CAB and RPV in the setting of no OLI for subjects switching from ABC/DTG/3TC to CAB + RPV in the Extension Phase.
11. Clinical trial design	<p>This was a 120-week Phase 3, multi-phase, randomized, open label, active-controlled, multicenter, parallel-group, non-inferiority study in human immunodeficiency virus (HIV)-1, antiretroviral therapy (ART)-naïve adult subjects.</p> <p>All subjects completed the Screening Phase up to 35 days prior to Induction Baseline (Week -20). Eligible subjects were enrolled into the Induction Phase of the study and received ABC/DTG/3TC for 20 weeks (Week -20 to Day 1). For subjects who were HLA-b*5701 positive, dolutegravir (DTG) was taken with a non-abacavir (ABC) nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone, chosen per investigator.</p>

Subjects who had an HIV-1 RNA <50 c/mL at the Week -4 Visit were eligible to enter the Maintenance Phase. Eligible subjects were randomized (1:1) to receive either oral current antiretroviral regimen (CAR; ABC/DTG/3TC or the alternative non-abacavir backbone) or oral CAB 30 mg + RPV 25 mg once daily for a minimum of 4 weeks (oral lead-in [OLI]) followed by intramuscular (IM) CAB + RPV every 4 weeks thereafter. Randomization was stratified by the subject's Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (<100 000, ≥100 000 c/mL) and sex at birth.

Subjects randomized to CAR during the Maintenance Phase continued CAR for at least an additional 100 weeks. Subjects who successfully completed Week 100 (without meeting study defined withdrawal criteria and who remained virologically suppressed at Week 96: HIV-1 RNA <50 c/mL) were given the option to switch to IM CAB + RPV in the Extension Phase or be withdrawn from the study. The transition from CAR to CAB + RPV within the Extension Phase could be completed with an OLI (OLI group) or without an OLI (Direct to Inject [DTI] group) prior to commencement of injectable treatment. The OLI decision was made by the subject in consultation with the investigator and had to be appropriately documented.

For subjects who chose to transition directly to injection in the Extension Phase (DTI group), the last dose of CAR and first injections of CAB + RPV (initial loading doses) were administered at Week 100. CAB + RPV injections were administered every 4 weeks (±7 days) thereafter for at least 24 weeks.

For subjects who chose to transition to CAB + RPV using the OLI (OLI group), subjects initiated the oral CAB + oral RPV once daily at Week 100 and continued for at least 4 weeks. At the Week 104a visit, subjects received the last dose of oral CAB + oral RPV and the initial loading doses of CAB + RPV injections. CAB + RPV injections were administered every 4 weeks (±7 days)

	<p>thereafter for at least 20 weeks.</p> <p>All subjects randomized to CAB + RPV during the Maintenance Phase continued IM CAB + RPV for at least an additional 96 weeks. All subjects who successfully completed Week 100 of CAB LA + RPV LA treatment in the Maintenance Phase continued to have access to CAB LA + RPV LA in the Extension Phase.</p> <p>Any subject who received at least a single dose of IM CAB and/or RPV and discontinued the CAB + RPV regimen for any reason entered a 52-week Long-Term Follow-Up (LTFU) Phase and were followed as part of the study during this time. Subjects were to remain on suppressive highly active antiretroviral therapy (HAART) for at least 52 weeks after the last dose of IM CAB and/or RPV.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>This study recruited HIV-1 infected (Screening plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 c/mL), ART naïve (≤ 10 days of prior therapy with any ART following a diagnosis of HIV-1 infection), male and female (nonpregnant, nonlactating and practicing adequate contraception) subjects ages ≥ 18 years.</p>

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Investigational Product	Formulation and Route of Administration	Batch Numbers
ABC/DTG/3TC	600 mg of abacavir, 50 mg dolutegravir, and 300 mg of lamivudine tablet Oral	162397899 162399408 162400125 172404268 172406019 182409293
DTG	50 mg tablet Oral	162397898 162400124 172403446 182410126
CAB	30 mg tablet Oral	162397444 162397446 172401848 182410366
CAB LA	200 mg/mL IM	162397422 162400224 182407569 182409720 172406227 182408221 182412298 192413899 192413900 192413898
RPV	25 mg tablet Oral	162398886 182408803
RPV LA	300 mg/mL IM	162399043 162399581 172405963 172406706 182411817 172406075 192412787 192414530

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	ABC/DTG/3TC or DTG + the alternative non-abacavir backbone, see table above in Item #13.
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Concomitant medications (prescription and non-prescription) were permitted during the course of the study at the investigator's discretion (except for prohibited medications) and were administered only as medically necessary during the study. Permitted medications/non-drug therapies and prohibited medications/ non-drug therapies are described in Protocol Section 6.13.
16. Criteria for evaluation efficacy and PK	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with a 'virologic failure' endpoint as per FDA Snapshot algorithm at Week 48 (Missing, Switch, or Discontinuation = Failure, Intent-to-Treat Exposed [ITT-E] Population). <p>Main secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with human immunodeficiency virus (HIV)-1 RNA ≥ 50 c/mL (Snapshot algorithm) at Week 124 (with and without OLI for the Extension Switch population). • Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA < 50 c/mL and HIV-1 RNA < 200 c/mL over time. • Proportion of subjects with confirmed virologic failure (CVF) over time. • Incidence of treatment emergent genotypic and phenotypic resistance to CAB and RPV over time. • Absolute values and change from Baseline in CD4+ cell counts over time. • To evaluate plasma CAB and RPV concentrations over time (Week 100 [direct to inject, DTI] and Week 104 [DTI and OLI])

17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence and severity of AEs and laboratory abnormalities over time. • Proportion of subjects who discontinue treatment due to AEs over time. • Absolute values and change in laboratory parameters over time.
18. Statistical methods	<p><u>Sample Size Estimation:</u></p> <p>Due to a lack of statistical testing in the Extension Phase of the study, adequate power was not necessary for the interpretation of the Week 124 results and, thus, a firm sample size was not required. The 566 subjects recorded in the ITT-E population were expected to provide a large enough sample to demonstrate a clinically meaningful proportion.</p> <p>Additionally, since there was no hypothesis testing for the Week 124 analysis, an agreed-upon non-inferiority margin was also not required for the Week 124 analysis. A 6% margin was chosen to assess the primary endpoint of non-inferiority in the proportion of subjects with Snapshot HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 48 for CAB + RPV due to its potential to power a treatment effect with a 3% difference.</p> <p><u>Key Analysis Populations:</u></p>

Population	Definition / Criteria
All Subjects Enrolled	<ul style="list-style-type: none"> All enrolled subjects who received at least one dose of study drug during the Induction Phase.
Intent-to-Treat-Exposed (ITT-E)	<ul style="list-style-type: none"> All randomized subjects who received at least one dose of study drug during the Maintenance Phase of the study (on or after Day 1 visit). Subjects were analyzed according to the randomized treatment regardless of what treatment was actually received.
Safety	<ul style="list-style-type: none"> All randomized subjects who received at least one dose of study drug during the Maintenance Phase of the study (on or after Day 1 visit). Subjects were assessed according to actual treatment received.
Pharmacokinetic (PK)	<ul style="list-style-type: none"> All subjects who received CAB and / or RPV and had PK sampling during the study and provided evaluable CAB and /or RPV plasma concentration data (i.e., at least 1 non-missing PK assessment (non-quantifiable values were considered as non-missing values).
Confirmed Virologic Failure (CVF)	<ul style="list-style-type: none"> Comprised of all subjects in the ITT-E Population who met CVF <p>*CVF during the Maintenance and Extension Phases was defined as rebound as indicated by two consecutive plasma HIV-1 RNA levels ≥ 200 c/mL after prior suppression to < 200 c/mL</p>
Extension Switch	<ul style="list-style-type: none"> All randomized subjects from ABC/DTC/3TC arm who received at least one dose of CAB and/or RPV during the Extension Phase of the study. Subjects were assessed according to actual treatment received during the Extension Phase.
Long-Term Follow-Up (LTFU)	<ul style="list-style-type: none"> All subjects receiving at least one dose of CAB LA and/or RPV LA who have discontinued the CAB LA+ RPV LA regimen and have a least one Long-Term Follow-up Phase clinic visit.

Efficacy, Safety, PK, and Virology Analyses

For the Week 124 endpoints, efficacy and safety parameters were analyzed for the Extension Switch Population for the Extension Phase (Week 100 to Week 124) only. In the randomized CAB + RPV group, efficacy and safety parameters were analyzed for the Maintenance + Extension (Day 1 to Week 124) Phase.

Primary Efficacy Analyses:

The primary efficacy analysis was based on the ITT-E Population using the Snapshot algorithm at Week 48 and was presented in the Study 201584 Week 48 CSR.

Secondary Efficacy Analyses:

Secondary efficacy analyses were conducted at the Week 96 endpoint and were presented in the Study 201584 Week 96 CSR.

During the Extension Phase, plasma for quantitative HIV-1 RNA was collected and the proportion of subjects in each treatment group with plasma HIV-1 RNA <200 c/mL and <50 c/mL, and HIV-1 RNA \geq 200 c/mL and \geq 50 c/mL, respectively, over time was summarized using the Snapshot algorithm. The proportion of subjects with CVF was also summarized over time.

Absolute values and change from Baseline for CD4+ lymphocyte count, and absolute values for plasma HIV-1 RNA, were summarized over time using descriptive statistics (mean, median, interquartile range, min and max). The incidence of HIV-1 disease progression (AIDS and death) during the Maintenance Phase was presented.

Safety Analyses:

Safety data (Adverse events [AEs], serious adverse events [SAEs], injection site reactions [ISRs], withdrawals) were listed and summarized by treatment group.

The extent of exposure was summarized for each treatment group. Adherence to the CAB + RPV dosing schedule in relation to the projected date was assessed.

Changes from Maintenance Baseline (Day 1) and Extension Baseline (Week 100) in laboratory parameters (including fasting lipids), vital signs, and electrocardiogram (ECG) data were summarized. In addition, the number and percentage of subjects with maximum graded laboratory toxicities (of increased severity relative to last value collected up to and including the start of maintenance phase study drug, based on Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome [DAIDS] categories) were summarized by treatment group.

Pharmacokinetic Analyses:

Plasma CAB and RPV concentrations over time were summarized by visit for all subjects in the Extension Switch Population. In the DTI group, PK samples were collected at Week 100 (2 hours post injection), Week 101 (1 week post injection), and at Week 104a (predose). PK samples in the DTI group were collected 24 to 32 days after the prior injection. In the OLI group, PK samples were collected at Week 104b predose and 2 hours post dose. PK samples in the OLI group were collected within a window of 20 to 28 hours after the previous oral dose of CAB + RPV was taken, the day prior to the clinic visit.

Viral Genotyping Analyses:

The incidence of treatment emergent genotypic and phenotypic resistance was summarized by treatment arm for subjects meeting CVF criteria.

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

Demographic characteristics were generally similar between the randomized treatment groups at Maintenance Baseline. Although the majority were male, the study exceeded the goal to enroll at least 20% female subjects. Most subjects were ages 18 to <50 years (89%) with a median (range) of 34 (18 to 68) years. The predominant race was White-White/Caucasian/European heritage. The demographics of subjects who switched from CAR to CAB + RPV at Week 100 were similar between the DTI and OLI groups.

Table: Summary of Demographic Characteristics (ITT-E Population)

Demographic Characteristic	Maintenance + Extension Phase Day 1 to Week 124) ^a	Extension Phase (Week 100 to Week 124) Randomized at Maintenance Baseline to CAR ^b	
	Randomized CAB + RPV (N=283) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
Age (y) ^c			
Mean	35.9	38.1	39.0
SD	10.17	10.07	9.78

Median	34.0	36.0	38.0
Min.	19	21	21
Max.	68	70	65
Age group (y)			
<35	143 (51)	49 (44)	43 (36)
35 to <50	107 (38)	46 (41)	61 (50)
≥50	33 (12)	16 (14)	17 (14)
Sex at birth			
Female	63 (22)	24 (22)	27 (22)
Male	220 (78)	87 (78)	94 (78)
Race, n (%)			
White	216 (76)	77 (69)	94 (78)
Non-White	67 (24)	34 (31)	27 (22)
American Indian or Alaska Native	3 (1)	3 (3)	1 (<1)
Asian-Central/South Asian Heritage	2 (<1)	0	0
Asian-East Asian Heritage	1 (<1)	0	2 (2)
Asian-Japanese Heritage	8 (3)	8 (7)	1 (<1)
Asian-South East Asian Heritage	1 (<1)	0	0
Black or African American	47 (17)	23 (21)	21 (17)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	0	0
White-Arabic/North African Heritage	5 (2)	2 (2)	1 (<1)
White-White/Caucasian/European Heritage	211 (75)	75 (68)	93 (77)
Multiple	4 (1)	0	2 (2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	28 (10)	17 (15)	15 (12)
Not Hispanic or Latino	255 (90)	94 (85)	106 (88)
BMI (kg/m ²) ^d			
Mean	25.126	26.66	25.39
SD	4.45	5.75	4.12
Median	24.10	25.5	24.8
Min.	17.30	17.8	16.8
Max.	44.90	51.5	40.7

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation.

- Data collected at Maintenance Baseline (Day 1).
- Data collected at Extension Baseline (Week 100) except where otherwise noted.
- Relative to date of first dose of CAB + RPV, where birth date is imputed as June 30 in the reported year of birth.
- Based on last available weight collected up to and including the date of first dose of CAB + RPV (typically at Week 96) and height collected at Week -20.

20. Efficacy, PK, and virology results

Efficacy Results:

The complete results of the primary efficacy analysis are reported in the Week 48 CSR and demonstrated that once-monthly CAB + RPV was non-inferior to CAR in maintaining virologic suppression in HIV-1 infected subjects at Week 48, with few subjects having plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 48 per the Snapshot Algorithm in either group for the ITT-E and PP Populations. The upper bound of 95% CI for the adjusted treatment difference between CAB + RPV and CAR was less than the pre-defined noninferiority margin of 6%.

Extension Switch Population

The secondary analysis at Week 124 demonstrated that a similar proportion of subjects in both groups of the Extension Switch Population had HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL. One subject in the DTI group was discontinued from study drugs for lack of efficacy at Week 112. This subject had CVF and then was resuppressed on another therapy during LTFU. One subject in the OLI group was virologically suppressed throughout the study and then had a transient blip at Week 124 (HIV-1 RNA = 57 c/mL).

Table: Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 124, Snapshot Analysis (Extension Switch Population)

	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121)
Number (%) and [95% CI] of subjects with HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL	1 (0.9) [0, 2.7]	1 (0.8) [0, 2.4]

Note: Exact (Clopper-Pearson) 95% confidence intervals (95% CIs) is used if the proportion is 0% or 100%. Otherwise, 95% CIs are derived using the normal approximation (Wald CI).

Note: Lower or Upper Wald CI values under 0% or over 100% are set to 0% or 100% respectively.

Study outcomes based on HIV-1 RNA threshold of 50 c/mL at Week 124

Snapshot analysis were similar for both groups in the Extension Switch Population.

Table: Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA of 50 c/mL cut off) at Week 124, Snapshot Analysis (Extension Switch Population)

Outcome	Extension Phase (Week 100 to Week 124) Randomized to CAR	
	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
HIV-1 RNA <50 c/mL	110 (99.1)	113 (93.4)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	1 (0.9)	1 (0.8)
Data in window not below threshold	0	1 (0.8) ^a
Discontinued for lack of efficacy	1 (0.9) ^b	0
Discontinued for other reason while not below threshold	0	0
Change in background therapy	0	0
No virologic data	0	7 (5.8)
Discontinued study due to AE	0	2 (1.7) ^c
Discontinued study for other reasons	0	5 (4.1) ^d
On study but missing data in window	0	0

a. 1 Subject had HIV-1 RNA = 57 c/mL at Week 124.

b. 1 Subject CVF at Week 112.

c. 2 subjects discontinued due to AEs of injection site pain and weight gain.

d. 5 subjects discontinued due to other reasons, which included burden of travel, prohibited medication use, subject relocated, burden of procedures/ intolerance of injections, and pregnancy.

Subjects who switched to monthly CAB + RPV from CAR in the Extension Phase (both DTI and OLI groups) had similar outcomes with respect to the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL (as per the Snapshot

algorithm) at Week 124.

Table: Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 124 - Snapshot Analysis (Extension Switch Population)

Treatment	N	Number of HIV-1 RNA <50 c/mL (%)	95% CI for Proportion
DTI	111	110 (>99)	97, 100
OLI	121	113 (93)	89, 98

Note: Exact (Copper-Pearson) 95% confidence intervals (95% CIs) is used if the proportion is 0% or 100%. Otherwise, 95% CIs are derived using the normal approximation (Wald CI).

Note: Lower or Upper Wald CI values under 0% or over 100% are set to 0% or 100% respectively.

The proportion of subjects with CVF during Extension Phase was low. At Week 124, 1 subject (0.4%) in the Extension Switch Population had confirmed plasma HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL. This subject was in the DTI group and was the only CVF reported in the Extension Switch Population since the Week 96 analysis. This subject was discontinued from the study due to lack of efficacy. 110 (>99%; 95% CI: 97, 100) subjects in the DTI group and 114 (94%; 95% CI: 90, 98) subjects in the OLI group had plasma HIV-1 RNA <200 c/mL. Additionally, 7 subjects in the OLI group (and none of the subjects in the DTI group) had no virologic data due to discontinuing from the study for AEs (injection site pain; weight gain) or other reasons (burden of travel, prohibited medication use, subject relocated, burden of procedures/ intolerability of injections, and pregnancy).

Mean and median CD4+ cell count increased from Extension Baseline (Week 100) over time in both the DTI and OLI groups. At Week 124, median [interquartile range (IQR)] increases from Week 100 to Week 124 in CD4+ cell counts of 11 (-109, 126) cells/mm³ in the DTI group and 10 (-75, 122) cells/mm³ in the OLI group were observed. CD8+ cell counts were collected

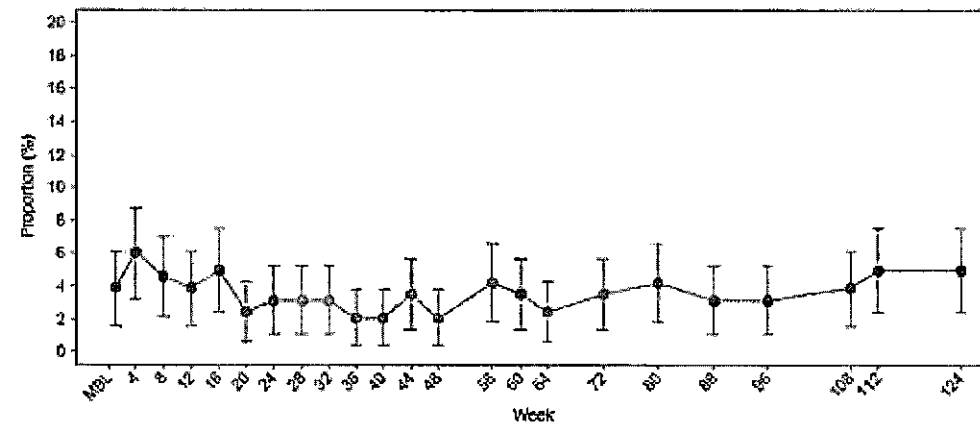
only for the OLI group in the Extension Switch Population; the median (IQR) change from Extension Baseline in CD8+ counts at Week 104 was -15.5 (-118, 66) cells/mm³.

There were no deaths associated with HIV-1 progression in this study. In the Extension Switch Population, rates of disease progression to Centers for Disease Control (CDC) Stage 3 were low in both DTI (n=3) and OLI (n=1) groups. During the Extension Phase, 2 (2%) subjects in the DTI group progressed from Stage 1 to Stage 3, and 1 subject in the DTI group and 1 subject in the OLI group had disease progression from Stage 2 to Stage 3. During the Extension Phase, new HIV-1 associated conditions were only observed in the DTI group (herpes simplex, n=1).

Efficacy Results: Randomized CAB + RPV Group

The Week 124 analysis demonstrated that monthly CAB + RPV continued to maintain virologic suppression, with 14 (4.9%; 95% CI: 2.4, 7.5) subjects (5 additional since the Week 96 analysis) having plasma HIV-1 RNA \geq 50 c/mL at Week 124 per the Snapshot Algorithm in the randomized CAB + RPV group. The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA \geq 50 c/mL in the randomized CAB + RPV group remained stable throughout the Maintenance + Extension Phases.

Figure: Proportion (95% CI) of Subjects (Randomized CAB + RPV) with HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL by Visit Snapshot Analysis (Maintenance and Extension Phase)



Note: MBL = Maintenance BL (Day 1)

Note: Exact (Clopper-Pearson) 95% confidence intervals (95% CIs) was used if the proportion was 0% or 100%. Otherwise, 95% CIs were derived using the normal approximation (Wald CI).

The majority of subjects (n=227 [80.2%]) remained suppressed with HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 124 Snapshot analysis. 42 (14.8%) subjects in the ITT-E analysis population had no virologic data at Week 124; 41/42 subjects discontinued from the study and 1 subject on the study had missing data from the visit window.

At Week 124, 1 new CVF had been reported since the Week 96 analysis. At Week 124, 232 (82% [95% CI: 78, 86]) subjects had HIV-1 RNA <200 c/mL.

Plasma HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL was an exploratory endpoint. The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL by visit during the Maintenance + Extension Phase was low in the randomized CAB + RPV group at Week 124 (n=6 [2.1%]). These 6 subjects were discontinued from the study due to lack of

efficacy. For this analysis, 45/232 subjects in the randomized CAB + RPV group had no virologic data due to discontinuing from the study for AEs or other reasons (n=44) and having missing data for the study visit window (n=1).

Mean and median CD4+ cell count increased from Maintenance Baseline (Day 1) over time. At Week 124, median (IQR) increase in CD4+ cell counts from Day 1 was 103 (-49, 235) cells/mm³.

During the Maintenance + Extension Phase, a total of 5 subjects in the randomized CAB + RPV group progressed from Stage 1 to Stage 3 and 7 subjects progressed from Stage 2 to Stage 3; 2 new subjects since Week 96 progressed to Stage 3. During the Extension Phase, 1 new HIV-1 associated condition was reported in the randomized CAB + RPV group (herpes simplex, n=1).

Pharmacokinetic Analyses

Primary Analysis: The primary PK objective at Week 124 was to evaluate the CAB and RPV pharmacokinetics when switching from ABC/DTG/3TC to CAB + RPV LA Q4W IM in the Extension Phase in the setting of the DTI and OLI group.

In the DTI group, 1 week following the initiation injection (Week 101), geometric mean (5th, 95th percentile) CAB concentrations were 1.89 µg/mL (0.438, 5.69), slightly lower but overlapping the 1-week post initiation injection (Week 5) concentrations observed in subjects receiving OLI in the randomized Q4W IM group [2.52 µg/mL (0.71, 7.52)] during Maintenance Phase, which is consistent with a residual, not clinically meaningful, contribution from OLI dosing observed in the randomized Q4W group. Geometric mean (5th, 95th percentile) CAB concentrations [1.43 µg/mL (0.403, 3.90)] 4 weeks following the initiation injection (Week 104a) were similar to 4-week concentrations

(Week 8) observed in the randomized Q4W group [1.56 µg/mL (0.55, 3.61)] during Maintenance Phase, reflecting complete washout of OLI dosing by that time point. CAB concentrations in the Extension Switch OLI group, pre- and post- the initial injection (Week 104b) were similar to those observed in the randomized CAB + RPV group during Maintenance Phase, pre- and post- initial injection (Week 4b) following OLI.

Geometric mean (5th, 95th percentile) RPV concentrations 1 week following the initiation injection in the DTI group (Week 101) were 68 ng/mL (27.5, 220), similar as compared with those receiving OLI in the randomized Q4W IM group [76.5 ng/mL (30, 175)] 1 week post injection (Week 5) during Maintenance Phase. Geometric mean (5th, 95th percentile) RPV concentrations [48.9 ng/mL (17.7, 138)] 4 weeks following the initiation injection (Week 104a) were similar to the 4-week concentrations (Week 8) observed in the randomized Q4W group [41.2 ng/mL (17.9, 92.7) during Maintenance Phase. RPV concentrations in the Extension Switch OLI group, pre- and post- the initial injection (Week 104b) were similar to those observed in the randomized CAB + RPV group, pre- and post- initial injection (Week 4b) following OLI during Maintenance Phase.

One of 111 (0.9%) subjects in the Extension Switch DTI group met the criteria for confirmed virologic failure (CVF) at Week 112. Concentrations in the CVF subject were below the 5th percentile for both CAB and RPV when compared to the overall plasma concentrations for the DTI group. 1 of 121 (0.8%) subjects in the Extension Switch OLI group had plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 124 but this was not a CVF.

Virology

CVF through Week 124 was low in the study with 5 (1.8%) subjects meeting CVF in the randomized CAB + RPV group and 5 (1.8%) subjects in the randomized CAR group. During the Extension Phase, there was a CVF in the

CAB + RPV group at Week 108. The subject's baseline RT had no non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) mutations with full susceptibility to all NNRTIs. Baseline IN had L74I with susceptibility to CAB, DTG, RAL, and elvitegravir (EVG). At Week 108, the subject had NNRTI resistance mutations V106V/A, V108V/I, E138G, and M230L and integrase strand transfer inhibitor (INSTI) resistance mutations N155H and R263K. The subject was from Russia and had Subtype A1.

There was 1 additional subject in the CAR arm that switched to CAB + RPV at Week 100 (DTI group), receiving injections at Weeks 100, 100a, 108, and 112. The Week 112 visit met SVF which was subsequently confirmed. There were no INSTI resistance mutations detected at Week 112 (PGST could not be generated).

21. Safety results

Safety Results: Extension Switch Population

Adverse Events

Table: Overall Summary of Adverse Events – Extension Phase through 124 Weeks (Extension Switch Population)

	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
Any AE	102 (92)	100 (83)
Any AE, excluding ISRs	88 (79)	85 (70)
ISR AE	87 (78)	76 (64)
Any Grade 3 to 4 AEs	5 (5)	9 (7)
Grade 3 to 4 AEs, excluding ISRs	4 (4)	5 (4)

AEs leading to withdrawal	1 (<1)	2 (2)
Drug-related AEs	86 (77)	79 (65)
Drug-related AE, excluding ISRs	22 (20)	23 (19)
Drug-related Grade 3 to 4 AE	2 (2)	4 (3)
Drug related Grade 3 to 4 AE, excluding ISR	1 (<1)	0
Any SAE	4 (4)	5 (4)
Drug-related SAEs ^a	1 (<1)	0
Fatal SAEs	0	0
Drug-related fatal SAEs	0	0

a. Drug-related SAE in the DTI group was Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified.
Note: Only on-treatment events are considered.

The percentage of subjects reporting any AE was higher in the DTI group (92%) compared with the OLI group (83%). This was at least in part attributable to the frequency of ISRs being higher in the DTI group. The frequency of individual common AEs (≥5%) was higher in the DTI group for injection site pain (76% vs 60%), injection site induration (13% vs 7%), nasopharyngitis (18% vs 11%), and pyrexia (8% vs 3%). Diarrhoea was more frequently reported in the OLI group (8% vs 2%). All other common AEs were reported with similar frequency across the Extension Switch Population.

Most of the drug-related AEs reported were ISRs. The most frequently reported non-ISR drug-related AE in the DTI group was pyrexia (n=6 [5%] vs n=2 [2%] in the OLI group), followed by dizziness (n=3 [2%] vs n=2 [2%] in the OLI group). The most frequently reported non-ISR drug-related AEs in the OLI group were asthenia (n=3 [2%] vs n=2 [2%] in the DTI group) and insomnia (n=3 [2%] vs n=0 in the DTI group). All other non-ISR drug-related AEs were reported by ≤2 subjects in either group. All non-ISR drug-related AEs were Grade 1 or 2, with the exception of 1 Grade 4 AE of Hodgkin's disease mixed cellularity reported in the DTI group. This Grade 4 AE was the only drug-related

SAE reported in the Extension Switch Population.

The majority of AEs during the Extension Phase were Grade 1 or 2. No Grade 5 AEs were reported during the Extension Phase. In the DTI group, 2 subjects had non-ISR Grade 3 AEs and 2 subjects had non-ISR Grade 4 AEs. In the OLI group, 5 subjects had non-ISR Grade 3 AEs and no Grade 4 AEs were reported.

The only discontinuation due to AE in the DTI group was for an SAE of Hodgkin's disease mixed cellularity. In the OLI group, 1 subject had an AE of injection site pain and 1 subject had an AE of weight increase, both of which led to discontinuation of study drug. All 3 AEs leading to withdrawal were assessed to be related to study drug.

No deaths were reported in the Extension Switch Population through Week 124. Non-fatal SAEs were reported for 4 subjects in the DTI group and for 5 subjects in the OLI group. No single SAE occurred in more than 1 subject. The only drug-related SAE was Hodgkin's disease.

Overall, injections with CAB + RPV were well tolerated. Injection site pain was the most frequently reported ISR. ISRs were reported frequently and most commonly comprised of mild (Grade 1 or 2), short-lived, and self-resolving pain events. There were no Grade 4 or 5 ISRs, and no ISRs were SAEs. One (<1%) subject in the OLI group had ISR AEs that resulted in withdrawal from study drug. 3 subjects withdrew consent for the study with intolerability of injections given as the reason, although these were not identified as AEs. Few ISRs lasted more than 14 days (median duration 3 days). ISRs related to individual injections of either CAB or RPV followed the same trends as observed for CAB + RPV overall.

Hepatotoxicity was categorized as an AE of special interest for the current study. There were no liver findings that raised a concern for the CAB + RPV regimen

and there were no cases considered to represent drug induced liver injury (DILI). In the Extension Switch Population, no subjects met protocol-defined liver stopping criteria. One subject in the DTI group had an AE of hepatic steatosis. This was a Grade 1 nonserious AE, not related to study drug, and did not lead to any change in study drug.

Clinical Laboratory Evaluations

No clinically relevant differences were observed in clinical laboratory abnormalities, for either chemistry or hematology between the DTI and OLI groups. No clinically significant differences were observed for graded abnormalities for any of the following parameters: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, or lipase.

There were no reported events of rhabdomyolysis associated with any of the transient Grade 1 to 4 elevations of creatine phosphokinase (CPK).

Fasting lipid National Cholesterol Education Program (NCEP) categories were recorded for the OLI group only (Week 104b). No clinically relevant patterns of change in NCEP fasting lipids from Extension Baseline to maximum post Baseline category were observed.

Suicidal Ideation or Behavior

There were no additional eC-SSRS assessments after Week 96. No AEs of suicidal ideation or behavior were reported for the Extension Switch Population.

Pregnancy

One subject in the Extension Switch Population (OLI group) became pregnant during the OLI period of the Extension Phase of the study. The subject was discontinued from the study due to positive pregnancy test and started a new

non-DTG-containing regimen. Reports from the site indicated that the subject delivered a healthy baby at an estimated gestation of at least 8 months.

Safety Results: Extension Phase OLI

A total of 30 (25%) subjects in the Extension Switch OLI group were reported as having AEs during the OLI period. The most frequently reported AEs (>1% subjects) were diarrhea (3 subjects [2%]) and insomnia (3 subjects [2%]). Most AEs were Grade 1 or 2. Two (2%) subjects had AEs assessed as Grade 3 (wound infection staphylococcal, urinary retention). There were no Grade 4 or Grade 5 AEs. No SAEs were reported in the OLI group during the OLI period. No subjects withdrew from the study or discontinued study drugs during the OLI period of the Extension Phase.

Safety Results: Randomized CAB + RPV Group

Treatment Compliance

During Maintenance + Extension Phase, 15 subjects in the randomized CAB + RPV group used oral therapy to cover missed or delayed injection visits (4 to 61 days duration).

Adverse Events

Table: Overall Summary of Adverse Events – Maintenance + Extension Phase through 124 Weeks (Randomized CAB + RPV Group))

	Maintenance + Extension Phase (Day 1 to Week 124)
	Randomized CAB + RPV

	(N=283) n (%)
Any AE	276 (98)
Any AE, excluding ISRs	271 (96)
ISR AE	247 (89)
Any Grade 3 to 4 AEs	49 (17)
Grade 3 to 4 AEs, excluding ISRs	38 (13)
AEs leading to withdrawal	15 (5)
Drug-related AEs	248 (88)
Drug-related AE, excluding ISRs	102 (36)
Drug-related Grade 3 to 4 AE	17 (6)
Drug related Grade 3 to 4 AE, excluding ISR	5 (2)
Any SAE	33 (12)
Drug-related SAEs ^a	1 (<1)
Fatal SAEs	0
Drug-related fatal SAEs	0

a. Drug-related SAE was right knee monoarthritis.
Note: Only on-treatment events were considered.

The most common AE was injection site pain (84%). The most common non-ISR AE was nasopharyngitis (35%).

Most of the drug-related AEs reported were ISRs. The most frequently reported non-ISR drug-related AEs were pyrexia (18 [6%] subjects), headache (15 [5%] subjects), and fatigue (10 [4%] subjects). All other non-ISR drug-related AEs had a frequency of ≤3%. The majority of non-ISR drug-related AEs were Grade 1 or 2. No Grade 5 AEs were reported during Maintenance + Extension Phase.

No deaths were reported in the Extension Phase through Week 124. Nonfatal

SAEs were reported for 9 subjects since the Week 96 analysis. These SAEs were not related to study drug.

Overall, injections with CAB + RPV were well tolerated. Injection site pain was the most frequently reported ISR. ISRs were reported frequently and most commonly comprised of mild (Grade 1 or 2), short-lived and self-resolving pain events. There were no Grade 4 or 5 ISRs, and no ISRs were SAEs. No new Grade 3 ISRs were reported during the Extension Phase. 4 subjects withdrew consent for the study with intolerability of injections given as the reason although these were not identified as AEs. Few (5%) ISRs lasted more than 14 days (median duration 3 days). ISRs related to individual injections of either CAB or RPV followed the same trends as observed for CAB + RPV overall.

Hepatotoxicity was categorized as an AE of special interest for the current study. There were no liver findings that raised a concern for the CAB + RPV regimen and there were no cases considered to represent DILI. Since the Week 96 analysis, 1 new AE of hepatotoxicity (hepatic steatosis) was reported; this AE was nonserious and did not lead to withdrawal from study drug. Additionally, 1 subject met liver stopping criteria with ALT increased (subject also had AE of syphilis); transaminases improved and the subject was allowed to restart CAB + RPV LA dosing.

Clinical Laboratory Evaluations

No clinically relevant differences were observed in clinical laboratory abnormalities, for either chemistry or hematology between the DTI and OLI groups. No clinically significant differences were observed for graded abnormalities for any of the following parameters: alanine aminotransferase (ALT), AST, bilirubin, or lipase.

Most of the clinical chemistry abnormalities were Grade 1 or Grade 2. Grade 3

abnormalities occurred in 10 (4%) (DTI, n=7; OLI, n=3) subjects and Grade 4 abnormalities occurred in 8 (3%) (DTI, n=6; OLI, n=2) subjects in the Extension Switch Population.

There were no reported events of rhabdomyolysis associated with any of the transient Grade 1 to 4 elevations of CPK.

Fasting lipid NCEP categories were recorded for the OLI group only (Week 104b). No clinically relevant patterns of change in NCEP fasting lipids from Extension Baseline to maximum post Baseline category were observed.

Suicidal Ideation or Behavior

There were no eC-SSRS assessments after Week 96. No new AEs of suicidal ideation or behavior were reported for the randomized CAB + RPV group since the Week 96 CSR.

Pregnancy

No new pregnancies were reported in the randomized CAB + RPV group since the Week 96 analysis.

Safety Results: Long-Term Follow Up

Extension Switch Population

At the Week 124 analysis, 4 subjects in the DTI group and 5 subjects in the OLI group were ongoing in the Long-Term Follow-Up Phase; no subjects in the Extension Switch Population had yet completed the LTFU Phase. During the LTFU Phase, 2/ 4 subjects in the DTI group and 3/ 5 subjects in the OLI group had AEs reported. AEs reported in the DTI group included Grade 2 food poisoning and Grade 4 Hodgkin's disease mixed cellularity (SAE). AEs reported

	<p>in the OLI group included Grade 3 cellulitis (cellulitis left lower leg; SAE), Grade 3 herpes simplex (SAE), Grade 2 injection site abscess, Grade 2 syphilis, Grade 1 wound infection, Grade 2 foot fracture, and Grade 3 creatinine renal clearance decreased. The only AE that was assessed as related to study drugs was Hodgkin's disease mixed cellularity; the Sponsor considered the SAE to not be related to study drugs. None of the other AEs were considered related to prior exposure to CAB + RPV. No subjects had withdrawn from the study during LTFU at the time of data cut-off for this report.</p> <p><i>Randomized CAB + RPV Group</i></p> <p>At the Week 124 analysis, 16 subjects in the randomized CAB + RPV group were ongoing in the LTFU Phase and 22 subjects had completed the LTFU Phase. During the LTFU Phase, 24 subjects in the randomized CAB + RPV group had AEs (Grades 1 through 4, no Grade 5 events). The Grade 3 AEs were overdose (paracetamol), subdural hematoma, injection site pain, and epilepsy. The only Grade 4 AE was Hepatitis A. Four subjects had SAEs: hepatitis A (n=2); subdural hematoma (n=1); epilepsy (n=1); and abortion missed (n=1), which were detailed in case narratives in the Week 96 CSR. The AE of overdose occurred during Extension Phase and was assessed as related to study drug. None of the other AEs were considered related to prior exposure to CAB + RPV. No subjects withdrew from the study during LTFU.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>Efficacy Conclusions</p> <p>The complete results of the primary efficacy analysis are reported in the Week 48 CSR and demonstrated that once-monthly CAB + RPV was non-inferior to CAR in maintaining virologic suppression in HIV-1 infected subjects at Week 48, with few subjects having plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 48 per the Snapshot Algorithm in either group for the ITT-E and PP Populations. The upper bound of 95% CI for the adjusted treatment difference between CAB + RPV and CAR was</p>

less than the pre-defined noninferiority margin of 6%.

Extension Switch Population Conclusions

- Initiating CAB LA + RPV LA with DTI or OLI was similarly highly effective in the maintenance of virologic suppression.
- At Week 124 in the Extension Switch Population, rates of virologic suppression (HIV-1 RNA <50 c/mL) were high in both DTI (110/111 [99.1%] subjects) and OLI groups (113/121 [93.4%] subjects).
- At Week 124, the proportion of individuals with HIV-1 RNA \geq 50 c/mL was similar, and low, in each group (1/111 [0.9%] subject in the DTI group and 1/121 [0.8%] subject in the OLI group).
- The proportion of subjects with CVF (confirmed plasma HIV-1 RNA \geq 200 c/mL) in the Extension Switch Population was low, with only 1 (0.4%) subject in the DTI group (and none in the OLI group) who had confirmed plasma HIV-1 RNA \geq 200 c/mL.

Randomized CAB + RPV Group Conclusions

- For the randomized CAB + RPV group, the Week 124 analysis demonstrated that monthly CAB + RPV continued to maintain virologic suppression, with 14 (4.9%; 95% CI: 2.4, 7.5) subjects (6 additional since the Week 96 analysis) having plasma HIV-1 RNA \geq 50 c/mL at the Week 124 per the Snapshot Algorithm.
- The majority of subjects (n=227 [80.2%]) in the randomized CAB + RPV group remained suppressed with HIV-1 RNA <50 c/mL at the Week 124 Snapshot analysis.
- The proportion of subjects with CVF in the randomized CAB + RPV

group during Maintenance + Extension Phase was low (n=5 [1.8%]).

Safety Conclusions

Extension Switch Population Conclusions

- Initiating the CAB LA + RPV LA regimen with DTI in Study 201584 (Week 124 analysis) does not indicate any specific safety concerns related to omitting the OLI period. One subject in each group had AEs leading to withdrawal from the study.
- Overall, safety and tolerability were favorable in both the DTI and OLI groups and consistent with what has been seen in previous studies. No new AEs of clinical concern were observed.
- For the AEs of special interest, there were no clinically significant differences between DTI and OLI groups related to effect of study treatment on QT prolongation, hypersensitivity reactions, neuropsychiatric events, seizures, rhabdomyolysis, pancreatitis and impact on creatinine.
- A greater incidence of sleep disorder AEs, including drug-related sleep disorder AEs, was observed in the OLI group vs. the DTI group.
- No clinically relevant differences were observed in clinical laboratory abnormalities, for either chemistry or hematology, between the Extension Switch groups. No clinically significant differences were observed for graded abnormalities for any of the following parameters: ALT, AST, bilirubin, or lipase.
- No AEs, drug-related AEs, or SAEs led to discontinuation during the OLI period prior to LA administration.
- No patterns of clinical concern for SAEs were noted as individual SAEs

occurred across diverse SOCs and PTs for both analysis groups. No SAEs occurred in more than one subject.

- Overall, injections with CAB + RPV were well tolerated in the Extension Switch Population. ISRs were common, generally mild to moderate intensity, and of short duration. Injection site pain was the most frequently reported ISR, however ISRs resulted in few withdrawals (<1%).
- In the Extension Switch Population, no subject in either OLI or DTI group met protocol-defined liver stopping criteria and no cases of DILI were identified. One subject in each Extension Switch group had ALT $\geq 3 \times$ ULN.
- There were no confirmed drug hypersensitivity reactions to CAB + RPV in the Extension Switch Population. One subject in the DTI group had Grade 2 AEs including eye and lip swelling. These were not related to study drug and did not lead to any change in study drug administration.
- Rash was rarely reported (4 [4%] subjects in the DTI group and 2 [2%] subjects in the OLI group). All rash AEs were Grade 1 or Grade 2, nonserious, and did not lead to any change in study drug. One AE of rash pruritic (Grade 1), reported during the OLI period in the OLI group, was considered related to study drugs.
- One (<1%) subject in the OLI group had a Grade 1 AE of progressive weight gain (8 kg), which was reported at Week 112, that was assessed as related to study drugs and led to withdrawal from the study.

Randomized Q4W CAB + RPV

- Overall, the long-term safety and tolerability of CAB LA + RPV LA remained favorable throughout the Extension Phase following at least 124 weeks of exposure.

- No new safety trends or signals for AEs or SAEs were identified in the Extension Phase.
- No clinically significant trends in mean/median changes from Maintenance Baseline (Day 1) to Week 124 across clinical chemistry laboratory parameters were observed in the randomized CAB + RPV group.

PK Conclusions

- CAB and RPV plasma concentrations in the Extension Switch OLI and DTI groups were comparable to the randomized CAB + RPV group at similar pre- and post-initiation injection time points.
- Geometric mean (5th, 95th percentile) CAB trough concentrations 4 weeks following initiation injections of CAB + RPV were similar with or without OLI (1.56 µg/mL [0.551, 3.61] with OLI, 1.43 µg/mL [0.403, 3.90] without OLI).
- Geometric mean (5th, 95th percentile) RPV trough concentrations 4 weeks following initiation injections of CAB + RPV were similar with or without OLI (41.2 ng/mL [17.9, 92.7] with OLI, 48.9 ng/mL [17.7, 138] without OLI).
- CAB and RPV concentrations in Japanese subjects who opted for DTI treatment (n=8) were similar to those in the overall DTI group in the Extension Switch Population.
- CAB and RPV concentrations for subjects who were Hepatitis C antibody positive at Baseline were similar to those for subjects who were not Hepatitis C antibody positive, and none of these subjects met CVF criteria at Week 124.
- At the 12-month LTFU visit, following discontinuation of CAB LA +

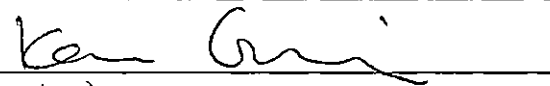
RPV LA injections, CAB was detectable in 8/15 (53%) subjects and RPV was detectable in 15/15 (100%) subjects (not receiving oral RPV).

- High 2-hour CAB and RPV concentrations due to suspected dosing errors (occurred in randomized CAB + RPV group only) were infrequent, random, and did not result in virologic failure or AEs.

Virology Conclusions

- CVF through Week 124 was rare in this study (<2%), occurring in 5 subjects in the randomized CAB + RPV group and 5 subjects in the randomized CAR group.
- Four CVFs in the randomized CAB + RPV group occurred during the Maintenance Phase; 3 of the 4 subjects had treatment emergent RPV and INSTI resistance mutations. The fourth subject never received an injection and did not have resistance mutations. A fifth CVF, which occurred during Extension Phase, had treatment emergent resistance mutations.
- The 4 CVFs on CAR during Maintenance Phase had no resistance mutations. There was an additional subject with CVF during the Extension Phase who was in the CAR arm and switched to CAB + RPV at Week 100 (DTI), receiving injections at Weeks 100, 100a, 108, and 112. The Week 112 visit met SVF, which was confirmed. There were no INSTI or NNRTI resistance mutations detected at Week 112.

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 - 32
Випробування ID-201584

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	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту 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 Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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	Рандомізоване, багатоцентрове, в паралельних групах, відкрите дослідження III фази для оцінки ефективності, безпеки та переносимості внутрішньом'язового каботегравіру тривалої дії та рилпівіріну для підтримання вірусологічної супресії після переходу з режиму прийому однієї таблетки інгібітору інтегрази у ВІЛ-1-інфікованих дорослих учасників, які отримують антиретровірусну терапію, що є найвими: Результати 124 тижня - Поправка 01, дослідження 201584 Тиждень 124
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період клінічного випробування	від [27 жовтня 2016 р.] – [21 лютого 2020 р.]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Канада, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Нідерланди, Росія, Південна

Звіт про клінічне дослідження - 32
Дослідження ID-201584

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ІОК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ІОК 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 Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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, багатоцентрове, в паралельних групах, відкрите дослідження III фази для оцінки ефективності, безпеки та переносимості внутрішньом'язового каботегравіру тривалої дії та рилпівіріну для підтримання вірусологічної супресії після переходу з режиму прийому однієї таблетки інгібітору інтегрази у ВІЛ-1-інфікованих дорослих учасників, які отримують антиретровірусну терапію, що є найвими: Результати 124 тижня - Поправка 01, дослідження 201584 Тиждень 124
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період клінічного випробування	від [27 жовтня 2016 р.] – [21 лютого 2020 р.]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Канада, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Нідерланди, Росія, Південна

	Африка, Іспанія, Велика Британія та США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 629 фактична кількість суб'єктів дослідження: 566
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> Продемонструвати неперевершену противірусну активність при переході на внутрішньом'язове введення каботегравіру (CAB) + рилпівіріну (RPV) кожні 4 тижні (щомісяця) порівняно з продовженням безперервної/поточної антиретровірусної терапії (CAR) протягом 48 тижнів у найвічних пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини-1 (ВІЛ-1), які приймають антиретровірусну терапію. <p>Основні вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити противірусні та імунологічні ефекти, безпеку та переносимість, а також резистентність вірусу до каботегравіру (CAB) LA + рилпівіріну (RPV) LA на 124-му тижні та впродовж тривалого часу для пацієнтів у рандомізованій групі CAB + RPV та для пацієнтів, які переходять з ABC/DTG/3TC на CAB + RPV у фазі розширення, з пероральним введенням та без нього (OLI). Оцінити фармакокінетику CAB та RPV за відсутності OLI для пацієнтів, які переходять з ABC/DTG/3TC на CAB + RPV у фазі продовження.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було 120-тижневе багатофазне, рандомізоване, відкрите, з відкритою етикеткою, активним контролем, багатоцентрове, в паралельних групах, неперехресне дослідження 3 фази за участю дорослих пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)-1, які не отримували антиретровірусну терапію (ART).</p> <p>Всі учасники пройшли скринінгову фазу за 35 днів до початку індукційної базової лінії (20-й тиждень). Відповідні учасники були включені в індукційну фазу дослідження та отримували ABC/DTG/3TC протягом 20 тижнів (з 20-го тижня по 1-й день). Суб'єктам з позитивним результатом HLA-b*5701 призначався долутегравір (DTG) з нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (NRTI) на основі небакавіру (ABC), який обирався кожним</p>

дослідником.

Учасники, які мали РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл під час візиту на 4-му тижні, мали право на участь у фазі підтримувальної терапії. Відповідні учасники були рандомізовані (1: 1) для отримання пероральної поточної антиретровірусної схеми (CAR; ABC/DTG/3TC або альтернативної небакавірної базисної схеми) або пероральної схеми CAB 30 мг + RPV 25 мг один раз на день протягом щонайменше 4 тижнів (пероральне введення [OLI]) з подальшим внутрішньом'язовим введенням CAB + RPV кожні 4 тижні після цього. Рандомізацію стратифікували за початковим рівнем індукції (тиждень -20) РНК ВІЛ-1 (<100 000, ≥100 000 с/мл) і стать при народженні.

Суб'єкти, рандомізовані на CAR під час фази підтримки, продовжували CAR принаймні ще 100 тижнів. Суб'єкти, які успішно завершили 100-й тиждень (без дотримання визначених у дослідженні критеріїв відміни та які залишалися вірусологічно пригніченими на 96-му тижні): РНК ВІЛ-1 <50 с/мл отримали можливість перейти на IM CAB + RPV на фазі розширення або бути вилученими з дослідження. Перехід від CAR до CAB + RPV у рамках фази розширення може бути завершено з OLI (група OLI) або без OLI (група Direct to Inject [DTI]) перед початком ін'єкційного лікування. Рішення щодо OLI було прийнято досліджуваним після консультації з дослідником і повинно бути належним чином задокументовано.

Суб'єктам, які вирішили перейти безпосередньо до ін'єкції у фазі розширення (група DTI), останню дозу CAR та першу ін'єкцію CAB+RPV (початкові навантажувальні дози) вводили на 100-му тижні. Ін'єкції CAB+RPV робили кожні 4 тижні (±7 днів) після цього протягом принаймні 24 тижнів.

Для суб'єктів, які вирішили перейти на прийом CAB + RPV з використанням OLI (група OLI), суб'єкти починали пероральний прийом CAB + пероральний RPV один раз на день на 100-му тижні і продовжували його протягом щонайменше 4 тижнів. Під час візиту на тиждень 104а суб'єкти отримали останню дозу перорального CAB перорального RPV та початкові навантажувальні дози ін'єкцій CAB + RPV. Ін'єкції CAB + RPV робили кожні 4

	<p>тижні (± 7 днів) після цього протягом принаймні 20 тижнів.</p> <p>Усі суб'єкти, рандомізовані на CAB + RPV під час фази підтримки, продовжували IM CAB + RPV принаймні ще 96 тижнів. Усі суб'єкти, які успішно пройшли 100-й тиждень лікування CAB LA RPV LA у фазі підтримки, продовжували мати доступ до CAB LA RPV LA у фазі розширення.</p> <p>Будь-який суб'єкт, який отримав принаймні одну дозу IM CAB та/або RPV і припинив схему CAB + RPV з будь-якої причини, увійшов до 52-тижневої фази довгострокового спостереження (LTFU) і спостерігався як частина дослідження протягом цього час. Суб'єкти мали залишатися на супресивній високоактивній антиретровірусній терапії (ВААРТ) принаймні 52 тижні після останньої дози внутрішньом'язової CAB та/або RPV.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У цьому дослідженні брали участь інфіковані ВІЛ-1 (Скринінг РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 1000 с/мл), наївна АРТ (≤ 10 днів попередньої терапії будь-якою АРТ після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції), вік суб'єктів чоловічої та жіночої статі (невагітні, не годуючі грудьми та які застосовують адекватну контрацепцію) ≥ 18 років.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Досліджуваний продукт	Форма випуску та спосіб застосування	Номери серій
	ABC/DTG/ 3TC	600 мг абакавіру. 50 мг долутетравіру та 300 мг ламівудину в таблетках для перорального застосування	162397899 162399408 162400125 172404268 172406019 182409293
	DTG	Таблетки по 50 мг Перорально	162397898 162400124 172403446 182410126
	CAB	Таблетки по 30 мг Перорально	162397444 162397446 172401848 182410366
	CAB LA	200 мг/мл IM	162397422 162400224 182407569 182409720 172406227 182408221 182412298 192413899 192413900 192413898
	RPV	Таблетки по 25 мг Перорально	162398886 182408803
	RPV LA	300 мг/мл IM	162399043 162399581 172405963 172406706 182411817 172406075 192412787 192414530

14. Референтний продукт, дозування, спосіб застосування та сила дії	ABC/DTG/3TC або DTG альтернативна основа без абакавіру, див. таблицю вище в пункті №13.
15. Супутнє лікування	Дозволені препарати: Супутні ліки (відпускаються за рецептом і без рецепта) були дозволені під час дослідження на розсуд дослідника (за винятком заборонених ліків) і призначалися лише за медичної необхідності під час дослідження. Дозволені ліки/немедикаментозні терапії та заборонені ліки/немедикаментозні терапії описані в розділі 6.13 протоколу.
16. Критерії ефективності оцінки та РК	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка суб'єктів із кінцевою точкою «вірусологічної невдачі» згідно з алгоритмом моментального знімка FDA на 48-му тижні (відсутність, перехід або припинення = невдача, популяція, яка піддається лікуванню [ТТ-Е]). <p>Основні вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка суб'єктів із РНК вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)-1 ≥ 50 с/мл (алгоритм моментального знімка) на 124-му тижні (з і без OLI для популяції Extension Switch). • Частка суб'єктів із РНК ВІЛ-1 < 50 ц/мл і РНК ВІЛ-1 < 200 ц/мл протягом певного часу. • Частка пацієнтів із підтвердженою вірусологічною невдачею (CVF) протягом тривалого часу. • Частота генотипової та фенотипової резистентності до CAB та RPV у зв'язку з лікуванням з часом. • Абсолютні значення та зміна кількості клітин CD4 із плином часу порівняно з базовим рівнем. • Для оцінки концентрацій CAB і RPV у плазмі з плином часу (100 тиждень [пряма ін'єкція, DTI] і тиждень 104 [DTI і OLI])

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота і тяжкість ІПР та лабораторних відхилень з плином часу. • Частка суб'єктів, які припинили лікування через побічні ефекти з часом. • Абсолютні значення та зміни лабораторних показників у часі.
18. Статистичні методи	<p><u>Оцінка розміру вибірки:</u></p> <p>Через відсутність статистичного тестування на фазі розширення дослідження не було необхідної адекватної потужності для інтерпретації результатів 124-го тижня, і, таким чином, не був потрібен твердий розмір вибірки. Очікувалося, що 566 суб'єктів, зареєстрованих у популяції ІТТ-Е, забезпечать достатньо велику вибірку, щоб продемонструвати клінічно значущу частку.</p> <p>Крім того, оскільки не було перевірки гіпотез для аналізу тижня 124, узгоджена межа не меншої ефективності також не була потрібною для аналізу тижня 124. 6% запас було обрано для оцінки первинної кінцевої точки не меншої ефективності у частці суб'єктів із моментальним знімком РНК ВІЛ-1 ≥ 50 с/мл на 48-му тижні для САВ + РРV через його потенціал посилення ефекту лікування з різницею в 3%.</p> <p><u>Основні популяції аналізу:</u></p>

Популяція	Визначення і Критерії
Зараховано всіх учасників	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасники, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час індукційної фази.
Вплив з метою лікування (ITT-E)	<ul style="list-style-type: none"> Усі рандомізовані учасники, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час підтримуючої фази дослідження (в день 1-го візиту або після нього). Суб'єкти були проаналізовані відповідно до рандомізованого лікування, незалежно від того, яке лікування вони фактично отримували.
Безпека	<ul style="list-style-type: none"> Усі рандомізовані учасники, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час підтримуючої фази дослідження (в день 1-го візиту або після нього). Суб'єктів оцінювали відповідно до фактично отриманого лікування.
Фармакокінетика (PK)	<ul style="list-style-type: none"> Всі суб'єкти, які отримували CAB та/або RPV і мали відбір зразків PK під час дослідження та надали оцінювані дані про концентрацію CAB та/або RPV у плазмі крові (тобто, принаймні, 1 оцінку PK без пропусків (некількісні значення вважалися такими, що не були пропущені)).
Підтверджена вірусологічна невдача (CVF)	<ul style="list-style-type: none"> Складається з усіх учасників популяції ITT-E, які зустрічалися з CVF <p>*CVF під час фаз підтримуючої та розширеної терапії визначався як відновлення, про що свідчили два послідовних рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 кл/мл після слабкої супресії до < 200 кл/мл</p>
Вимикач продовження	<ul style="list-style-type: none"> Усі рандомізовані учасники з групи дослідження ABC/DTC/3TC, які отримали принаймні одну дозу CAB та/або RPV під час фази розширення дослідження. Учасників оцінювали відповідно до фактичного лікування, отриманого під час фази продовження.
Довгострокове спостереження (LTFU)	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасники, які отримують принаймні одну дозу CAB LA та/або RPV LA, які припинили режим CAB LA+ RPV LA та мають принаймні один візит до клініки у фазі довгострокового спостереження.

Ефективність, безпека, РК та вірусологічні аналізи

Для кінцевих точок тижня 124 параметри ефективності та безпеки були проаналізовані лише для популяції продовжених перемикачів для фази продовження (від 100 до 124 тижня). У рандомізованій групі CAB + RPV параметри ефективності та безпеки були проаналізовані для фази продовження технічного обслуговування (з 1-го дня по 124-й тиждень).

Первинний аналіз ефективності:

Первинний аналіз ефективності базувався на популяції ІТТ-Е з використанням алгоритму Snapshot на 48-му тижні та був представлений у дослідженні 201584, тиждень 48 CSR.

Вторинний аналіз ефективності:

Вторинний аналіз ефективності проводився на кінцевій точці 96 тижня та був представлений у дослідженні 201584, тиждень 96 CSR.

Під час фази розширення було зібрано плазму для кількісного визначення РНК ВІЛ-1 та визначено частку суб'єктів у кожній групі лікування з РНК ВІЛ-1 у плазмі <200 с/мл і <50 с/мл, а також РНК ВІЛ-1. ≥200 с/мл і ≥50 с/мл, відповідно, з часом було підсумовано за допомогою алгоритму Snapshot. Частка суб'єктів із CVF також була підсумована з часом.

Абсолютні значення та зміна від вихідного рівня для кількості лімфоцитів CD4 та абсолютні значення для РНК ВІЛ-1 у плазмі були підсумовані з часом за допомогою описової статистики (середнє, медіана, інтерквартильний діапазон, min і max). Було представлено частоту прогресування захворювання ВІЛ-1 (СНІД і смерть) під час фази підтримки.

Аналіз безпеки:

Дані про безпеку (побічні явища [ПР], серйозні побічні явища [СПЯ], реакції у місці введення [ISR], відміни) були перераховані та узагальнені за групами

лікування.

Ступінь впливу була підсумована для кожної групи лікування. Було оцінено дотримання графіку дозування CAB + RPV по відношенню до запланованої дати.

Зміни лабораторних параметрів (включаючи рівень ліпідів натщесерце), показників життєдіяльності та даних електрокардіограми (ЕКГ) порівняно з базовим рівнем підтримуючого лікування (день 1) і вихідним рівнем продовження (100-й тиждень) були узагальнені. Крім того, кількість і відсоток суб'єктів із максимально класифікованою лабораторною токсичністю (підвищеної тяжкості відносно останнього значення, зібраного до та включно з початком підтримуючої фази досліджуваного препарату, на основі категорій Відділу синдрому набутого імунodefіциту [DAIDS]) були узагальнені за лікувальна група.

Фармакокінетичні аналізи:

Концентрації CAB і RPV у плазмі протягом певного часу були підсумовані за відвідуванням для всіх суб'єктів у популяції Extension Switch. У групі DTI зразки РК відбирали на 100-му тижні (через 2 години після ін'єкції), 101-му тижні (через 1 тиждень після ін'єкції) та на 104-му тижні (перед дозою). ФК зразки в групі DTI збирали через 24–32 дні після попередньої ін'єкції. У групі OLI зразки РК були зібрані на 104-му тижні перед введенням і через 2 години після введення. Зразки фармакокінетики в групі OLI збирали протягом 20–28 годин після прийому попередньої пероральної дози CAB + RPV за день до візиту в клініку.

Аналізи вірусного генотипу:

Частота генотипічної та фенотипічної резистентності, що виникає внаслідок лікування, була підсумована за групами лікування для суб'єктів, які відповідають критеріям CVF.

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

Демографічні характеристики були загалом подібними між групами рандомізованого лікування на базовому рівні підтримки. Хоча більшість були чоловіками, дослідження перевищило мету залучити принаймні 20% жінок. Більшість суб'єктів були віком від 18 до <50 років (89%) із середнім (діапазоном) 34 (18–68) років. Переважаючою расою були біло-білі/кавказькі/європейці. Демографічні показники суб'єктів, які перейшли з CAR на CAB + RPV на 100-му тижні, були подібними між групами DTI та OLI.

Таблиця: Короткий огляд демографічних характеристик (популяція ITT-E)

Демографічна характеристика	Фаза технічного обслуговування + продовження Фаза з 1-го по 124-й тиждень)а	Фаза подовження (з 100-го по 124-й тиждень), рандомізовані на початковому рівні для прийому вуглеводів	
	Рандомізований CAB + RPV (N=283) n (%)	Вимикач подовження на CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Вимикач подовження на CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
Вік (років)^б			
Сер. знач.	35,9	38,1	39,0
СВ	10,17	10,07	9,78
Медіана	34,0	36,0	38,0
Мін.	19	21	21
Макс.	68	70	65
Вікова група (років)			
<35	143(51)	49 (44)	43 (36)
від 35 до <50	107(38)	46 (41)	61 (50)
>50	33(12)	16(14)	17(14)
Стать при народженні			
Жіноча	63(22)	24 (22)	27(22)
Чоловіча	220(78)	87 (78)	94 (78)
Раса, n (%)			
Європеїдна раса	216(76)	77 (69)	94 (78)
Не білошкірі	67(24)	34 (31)	27 (22)
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	3(1)	3 (3)	1 (<1)
Азіатського походження Центральна / Південна Азія	2(<1)	0	0

	Азіатське- східноазійського походження	1 (<1)	0	2(2)
	Азійське - японське походження	8(3)	8 (7)	1 (<1)
	Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	1(<1)	0	0
	Чорношкірі або афро-американці	47(17)	23 (21)	21 (17)
	Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану	1(<1)	0	0
	Білошкірі/арабсько-північноафриканського походження	5(2)	2 (2)	1 (<1)
	Білошкірі/європейського походження	211(75)	75 (68)	93 (77)
	Різні	4(1)	0	2(2)
	Етнічна приналежність, n (%)			
	Латиноамериканці або латиноамериканці	28(10)	17 (15)	15 (12)
	Не іспаномовні чи латиноамериканці	255 (90)	94 (85)	106(88)
	BMI (кг/м ²) d			
	Сер. знач.	25,126	26,66	25,39
	SD	4,45	5,75	4,12
	Медіана	24,10	25,5	24,8
	Мін.	17,30	17,8	16,8
	Макс.	44,90	51,5	40,7
	BMI: індекс маси тіла; Макс: максимальний; Мін: мінімальний; SD: стандартне відхилення.			
	a. Дані зібрані на початковому рівні технічного обслуговування (день 1).			
	b. Дані зібрані на початковому рівні (100-й тиждень), якщо не зазначено інше.			
	c. Відносно дати першої дози CAB + RPV, де дата народження прирівнюється до 30 червня звітного року народження.			
	d. На основі останньої наявної маси тіла, зібраної до дати першої дози CAB + RPV (як правило, на 96-му тижні), та зросту, зібраного на 20-му тижні			
20. Ефективність, РК та результати вірусології	Результати ефективності:			
	Повні результати первинного аналізу ефективності наведені в 48-му тижні CSR і продемонстрували, що CAB + RPV один раз на місяць не поступався CAR у підтримці вірусологічної супресії у ВІЛ-1 інфікованих суб'єктів на 48-му тижні, причому небагато суб'єктів мали плазмовий ВІЛ-інфекцію. І РНК ≥ 50 с/мл на 48-му тижні за алгоритмом моментального знімка в будь-якій групі для популяції ITT-E та PP. Верхня межа 95% CI для скоригованої різниці в лікуванні між CAB+RPV і CAR була меншою, ніж попередньо визначений запас ефективності в 6%.			
	Населення комутатора розширення			

Вторинний аналіз на 124-му тижні продемонстрував, що однакова частка суб'єктів в обох групах популяції Extension Switch мала РНК ВІЛ-1 ≥ 50 с/мл. Один суб'єкт у групі DTI був припинений із досліджуваних препаратів через відсутність ефективності на 112-му тижні. Цей суб'єкт мав CVF, а потім був повторно придушений іншою терапією під час LTFU. Один суб'єкт у групі OLI був вірусологічно пригнічений протягом усього дослідження, а потім мав тимчасовий спалах на 124-му тижні (РНК ВІЛ-1 = 57 ц/мл).

Таблиця: Підсумок аналізу частки пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 кл/мл на 124-му тижні, аналіз моментальних знімків (популяція з перемикачем на розширену терапію)

	Вимикач подовження на CAV + RPV: DTI (N=111)	Вимикач подовження на CAV + RPV: OLI (N=121)
Кількість (%) та (95% CI) осіб з РНК ВІЛ-1 ≥ 50 кл/мл	1(0,9) [0,2. 7]	1(0,8)[0,2. 4]

Примітка: Точні 95% довірчі інтервали (Клоппера-Пірсона) (95% CI) використовуються, якщо частка дорівнює 0% або 100%.

В іншому випадку, 95% CI отримано з використанням нормального наближення (Wald CI).

Примітка: Нижнє або верхнє значення Wald CI менше 0% або більше 100% встановлюється на 0% або 100% відповідно.

Результати дослідження, засновані на пороговому значенні РНК ВІЛ-1 у 50 ц/мл на 124-му тижні аналізу знімків, були подібними для обох груп у популяції Extension Switch.

Таблиця: Зведені результати дослідження (РНК ВІЛ-1 у плазмі крові з відсіченням 50 с/мл) на 124-му тижні, аналіз моментальних знімків (популяція, що перейшла на додаткову терапію)

Результат	Фаза розширення (Тиждень 100 до Тиждень 124) Рандомізовані в CAR	
	Вимикач подовження на СAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Вимикач подовження на СAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
РНК ВІЛ-1 < 50с/мл	110(99,1)	113 (93,4)
РНК ВІЛ-1 ≥ 50 кл/мл	1(0,9)	1 (0,8)
Дані у вікні не нижче порогового значення	0	1 (0,8) ³
Припинено через недостатню ефективність	1 (0,9) ^b	0
Припинено з іншої причини, але не нижче порогового значення	0	0
Зміна фонові терапії	0	0
Вірусологічні дані відсутні	0	7(5,8)
Припинено через ПР	0	2(1,7) ^c
Припинив навчання з інших причин	0	5 (4,1) ^d
У дослідженні, але не вистачає даних у вікні	0	0

- a. 1 суб'єкт мав РНК ВІЛ-1 = 57 кл/мл на 124-му тижні.
b. 1 суб'єкт CVF на 112-му тижні.
c. 2 суб'єкти припинили прийом через ПР у вигляді болю в місці ін'єкції та збільшення ваги.
d. 5 респондентів припинили участь з інших причин, серед яких тягар подорожей, заборонений прийом препаратів, переїзд, тягар процедур/непереносимість ін'єкцій, вагітність.

Суб'єкти, які перейшли на щомісячну СAB + RPV з CAR у фазі розширення (як групи DTI, так і групи OLI), мали подібні результати щодо частки суб'єктів із РНК ВІЛ-1 у плазмі < 50 ц/мл (згідно з алгоритмом моментального знімка) на тиждень 124.

Таблиця: Підсумки аналізу частки пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 с/мл на 124-му тижні - аналіз моментальних знімків (популяція з переключенням на додаткову терапію)

Лікування	N	Кількість РНК ВІЛ-1 < 50с/мл (%)	95% СІ для пропорційності
DTI	111	110 (> 99)	97, 100
OLI	121	113(93)	89,98

Примітка: Точні 95% довірчі інтервали (Клоппера-Пірсона) (95% СІ) використовуються, RF частка дорівнює 0% або 100%.
В іншому випадку 95% СІ отримано з використанням нормального наближення (Wald СІ).
Примітка: Нижнє або верхнє значення Wald СІ менше 0% або більше 100% встановлюється на 0% або 100% відповідно.

Частка пацієнтів із CVF під час фази розширення була низькою. На 124-му тижні 1 суб'єкт (0,4%) у популяції Extension Switch підтвердив РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 с/мл. Цей суб'єкт був у групі DTI і був єдиним CVF, про який повідомлялося в популяції Extension Switch після аналізу тижня 96. Цей суб'єкт був виключений з дослідження через недостатню ефективність. 110 (>99%; 95% СІ: 97, 100) суб'єктів у групі DTI та 114 (94%; 95% СІ: 90, 98) суб'єкти в групі OLI мали РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <200 ц/мл. Крім того, 7 суб'єктів у групі OLI (і жоден із суб'єктів у групі DTI) не мали вірусологічних даних через припинення участі в дослідженні через побічні ефекти (біль у місці ін'єкції; збільшення ваги) або з інших причин (тягар подорожей, використання заборонених ліків), суб'єкт переміщення, тягар процедур/непереносимість ін'єкцій, вагітність).

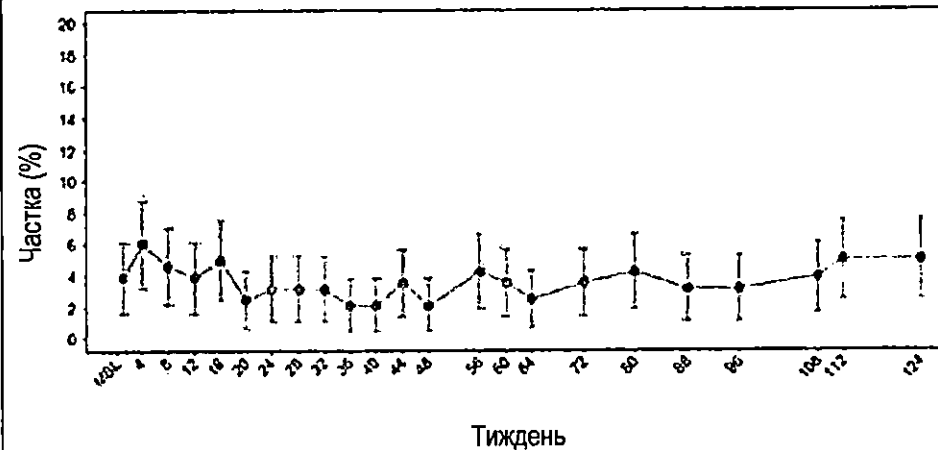
Середня та медіана кількості клітин CD4 збільшувалася порівняно з базовим рівнем продовження (тиждень 100) з часом у групах DTI та OLI. На 124-му тижні медіана [міжквартильний діапазон (IQR)] збільшується з тижня 100 до тижня 124 у кількості клітин CD4 до 11 (-109, 126) клітин/мм³ у групі DTI та 10 (-75, 122) клітин/мм³ у групі DTI. спостерігали групу OLI. Кількість клітин CD8 збирали лише для групи OLI у популяції Extension Switch; середня (IQR) зміна кількості CD8 на 104-му тижні порівняно з початковим рівнем розширення становила -15,5 (-118, 66) клітин/мм³.

У цьому дослідженні не було жодної смерті, пов'язаної з прогресуванням ВІЛ-1. У групі Extension Switch Population показники прогресування захворювання до 3-ї стадії Центру контролю за захворюваннями (CDC) були низькими як у групах DTI (n=3), так і в OLI (n=1). Під час фази розширення у 2 (2%) суб'єктів у групі DTI прогресування від стадії 1 до стадії 3, а в 1 суб'єкта в групі DTI та 1 суб'єкта в групі OLI захворювання прогресувало зі стадії 2 до стадії 3. Під час фази розширення нові захворювання, пов'язані з ВІЛ-1, спостерігалися лише в групі DTI (простий герпес, n=1).

Результати ефективності: Рандомізована група CAB + RPV

Аналіз на 124-му тижні продемонстрував, що щомісячне CAB + RPV продовжувало підтримувати вірусологічну супресію з 14 (4,9%; 95% CI: 2.4, 7.5) суб'єктів (5 додаткових після аналізу на 96-му тижні), які мають РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 с/мл на 124-му тижні за алгоритмом моментального знімка в рандомізованій групі CAB + RPV. Частка суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі ≥ 50 с/мл у рандомізованій групі CAB + RPV залишався стабільним протягом фаз продовження технічного обслуговування.

Рисунок: Відсоток (95% CI) суб'єктів (рандомізовані CAB + RPV) з РНК ВІЛ-1 ≥ 50 кл/мл за даними аналізу моментальних знімків відвідувань (фаза підтримки та продовження)



Примітка: MBL = Обслуговування BL (День 1)

Примітка: Точні 95% довірчі інтервали (Клоппер-Пірсона) використовувалися, якщо частка дорівнювала 0% або 100%. В іншому випадку, 95% CI були отримані з використанням нормального розподілу (Wald CI).

Більшість суб'єктів (n=227 [80,2%]) залишалися пригніченими з РНК ВІЛ-1 <50 ц/мл на 124-му тижні аналізу знімків. 42 (14,8%) суб'єкти в популяції аналізу ІТТ-Е не мали вірусологічних даних на 124-му тижні; 41/42 учасники припинили участь у дослідженні, а в 1 учасника дослідження були відсутні дані у вікні візиту.

На 124-му тижні після аналізу на 96-му тижні було зареєстровано 1 новий CVF. На 124-му тижні 232 (82% [95% CI: 78, 86]) учасники з РНК ВІЛ-1 <200 к/мл.

РНК ВІЛ-1 у плазмі ≥ 200 с/мл була дослідницькою кінцевою точкою. Частка суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі ≥ 200 с/мл під час візиту під час фази продовження підтримки було низьким у рандомізованій групі CAB + RPV на

124-му тижні (n=6 [2,1 %]). Ці 6 суб'єктів були виключені з дослідження через недостатню ефективність. Для цього аналізу 45/232 суб'єктів у рандомізованій групі CAB + RPV не мали вірусологічних даних через припинення участі в дослідженні через побічні ефекти або з інших причин (n=44) і відсутність даних для вікна відвідування дослідження (n=1).

Середня та медіана кількості клітин CD4 з часом зросла порівняно з базовим рівнем підтримки (день 1). На 124-му тижні медіана (IQR) збільшення кількості CD4+ клітин з 1-го дня становила 103 (-49, 235) клітин/мм³.

Під час фази продовження обслуговування загалом 5 суб'єктів у рандомізованій групі CAB + RPV перейшли від стадії 1 до стадії 3, а 7 суб'єктів прогресували від стадії 2 до стадії 3; 2 нових суб'єкта з 96 тижня перейшли до стадії 3. Під час фази розширення було зареєстровано 1 новий стан, пов'язаний з ВІЛ-1, у рандомізованій групі CAB + RPV (простий герпес, n=1).

Фармакокінетичні аналізи

Первинний аналіз: Основною метою фармакокінетики на 124-му тижні було оцінити фармакокінетику CAB і RPV при переході з ABC/DTG/3TC на CAB + RPV LA Q4W IM у фазі розширення в групі DTI та OLI.

У групі DTI через 1 тиждень після початкової ін'єкції (101 тиждень) середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} процентиля) концентрації CAB становили 1,89 мкг/мл (0,438, 5,69), трохи нижчі, але перекривають концентрації через 1 тиждень після початку ін'єкції (тиждень 5), які спостерігалися у суб'єктів, які отримували OLI в рандомізованій групі внутрішньом'язового введення Q4W [2,52 мкг/мл (0,71, 7.52)] під час фази підтримки, що узгоджується із залишковим, клінічно не значущим, внеском дозування OLI, що спостерігався в рандомізованій групі Q4W. Середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} процентиля) концентрації CAB [1,43 мкг/мл (0,403, 3,90)] через 4 тижні після початкової ін'єкції (тиждень 104a) були подібні до 4-тижневих концентрацій (тиждень 8), що спостерігалися в рандомізованій групі Q4W [1,56 мкг/мл (0,55, 3.61)] під час фази обслуговування, що відображає повне вимивання дозування OLI до цього моменту часу. Концентрації CAB у групі Extension Switch OLI до та після початкової ін'єкції (Тиждень 104b) були подібними до тих, що спостерігалися в

рандомізованій групі CAB + RPV під час фази обслуговування, до та після початкової ін'єкції (Тиждень 4b) після OLI.

Середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} перцентиль) концентрації RPV через 1 тиждень після початкової ін'єкції в групі DTI (101-й тиждень) становили 68 нг/мл (27,5, 220), подібно до тих, хто отримував OLI в рандомізованій групі внутрішньом'язового введення Q4W [76,5 нг/мл (30, 175)] через 1 тиждень після ін'єкції (тиждень 5) під час фази підтримки. Середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} перцентиль) концентрації RPV [48,9 нг/мл (17,7, 138)] через 4 тижні після початкової ін'єкції (тиждень 104a) були подібні до 4-тижневих концентрацій (тиждень 8), які спостерігалися в рандомізованій групі Q4W [41,2 нг/мл (17,9), 92.7) під час фази технічного обслуговування. Концентрації RPV у групі Extension Switch OLI до та після початкової ін'єкції (тиждень 104b) були подібними до тих, що спостерігалися в рандомізованій групі CAB + RPV до та після початкової ін'єкції (тиждень 4b) після OLI під час фази підтримки.

Один із 111 (0,9%) суб'єктів у групі Extension Switch DTI відповідав критеріям підтвердженої вірусологічної невдачі (CVF) на 112-му тижні. Концентрації у суб'єкта CVF були нижче 5^{тис} перцентиль як для CAB, так і для RPV порівняно із загальною концентрацією в плазмі для групи DTI. 1 із 121 (0,8%) суб'єкта в групі Extension Switch OLI мав РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 с/мл на 124-му тижні, але це не була CVF.

Вірусологія

CVF до тижня 124 був низьким у дослідженні з 5 (1,8%) суб'єктами, які відповідали CVF у рандомізованій групі CAB + RPV та 5 (1,8%) суб'єктами в рандомізованій групі CAR. Під час фази розширення спостерігався CVF у групі CAB + RPV на 108-му тижні. Базовий RT пацієнта не мав мутацій нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI) з повною чутливістю до всіх NNRTI. Початкова IN мала L74I із чутливістю до CAB, DTG, RAL та elvitegravir (EVG). На 108-му тижні суб'єкт мав мутації резистентності до ННІЗТ V106V/A, V108V/I, E138G і M230L і мутації резистентності до інгібітора переносу інтегрази (INSTI) N155H і R263K. Суб'єкт був з Росії і мав підтип A1.

У групі CAR був 1 додатковий суб'єкт, який перейшов на CAB + RPV на 100-му тижні (група DTI), отримавши ін'єкції на 100, 100а, 108 і 112 тижні. Візит на 112-му тижні зустрів SVF, що згодом було підтверджено. Не було виявлено мутацій резистентності до INST1 на 112-му тижні (PGST не вдалося створити).

21. Результати безпеки

Результати безпеки Населення комутатора розширення

Побічні реакції

Таблиця: Загальний підсумок несприятливих подій – фаза продовження через 124 тижні (популяція продовження зміни)

	Розширення Перейти на CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Розширення Перейти на CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
Будь-яка ПР	102 (92)	100 (83)
Будь-які ПР, за винятком ISR	88 (79)	85 (70)
ISR ПР	87 (78)	76 (64)
Будь-які ПР від 3 до 4 класу	5 (5)	9 (7)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	4 (4)	5 (4)
ПР, що призводять до вилучення з дослідження	1 (<1)	2 (2)
ПР що пов'язані з лікарським засобом	86 (77)	79 (65)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	22 (20)	23 (19)
ПР, пов'язаний із застосуванням наркотиків, від 3 до 4 ступеня	2 (2)	4 (3)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	1 (<1)	0
Будь-яке СПЯ	4 (4)	5 (4)
СПЯ, пов'язані з наркотиками ^a	1 (<1)	0
Смертельні СПЯ	0	0
Смертельні СПЯ, пов'язані з наркотиками	0	0

а. Пов'язаний із застосуванням лікарських засобів СПЯ у групі DTI був неуточненою стадією змішаної клітинної хвороби Ходжкіна.

Примітка: Враховуються лише події під час лікування.

Відсоток пацієнтів, які повідомили про будь-які побічні ефекти, був вищим у групі DTI (92%) порівняно з групою OLI (83%). Це принаймні частково пояснюється вищою частотою ISR у групі DTI. Частота окремих поширених ПР ($\geq 5\%$) був вищим у групі DTI для болю в місці ін'єкції (76% проти 60%), ущільнення в місці ін'єкції (13% проти 7%), назофарингіту (18% проти 11%) та гарячки (8% проти 3%). Про діарею частіше повідомляли в групі OLI (8% проти 2%). Усі інші поширені ПР спостерігалися з однаковою частотою в популяції Extension Switch.

Більшість повідомлених побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків, були реакцією внутрішньої реакції. Найчастішим побічним явищем, не пов'язаним із застосуванням препарату ISR, у групі DTI була гарячка (n=6 [5%] проти n=2 [2%] у групі OLI), а потім запаморочення (n=3 [2%] порівняно з n=2 [2%] у групі OLI). Найбільш часто зареєстрованими побічними ефектами, не пов'язаними з ISR, у групі OLI, були астенія (n=3 [2%] проти n=2 [2%] у групі DTI) та безсоння (n=3 [2%] проти n=0 у групі DTI). Усі інші побічні ефекти, не пов'язані з ISR, були повідомлені \leq По 2 предмети в кожній групі. Усі побічні ефекти, не пов'язані з ISR, були 1 або 2 ступеня, за винятком 1 побічного ефекту 4 ступеня хвороби Ходжкіна змішаної клітинної клітини, про який повідомлялося в групі DTI. Цей ПР 4 ступеня був єдиним СПЯ, пов'язаним із прийомом ліків, про який повідомлялося в дослідженні Extension Switch Population.

Більшість ПР під час фази розширення були 1 або 2 ступеня. Під час фази продовження не повідомлялося про жодні побічні ефекти 5 ступеня. У групі DTI 2 суб'єкти мали побічні ефекти 3 ступеня без ISR і 2 суб'єкти мали побічні ефекти 4 ступеня без ISR. У групі OLI 5 суб'єктів мали побічні ефекти 3 ступеня без ISR, а про побічні ефекти 4 ступеня не повідомлялося.

Єдиним припиненням через ПР в групі DTI було СПЯ хвороби Ходжкіна змішаної клітинної системи. У групі OLI 1 суб'єкт мав ПР біль у місці ін'єкції, а 1 суб'єкт мав ПР збільшення ваги, обидва з яких призвели до припинення прийому досліджуваного препарату. Усі 3 побічні ефекти, що призвели до

відміни, були оцінені як пов'язані з досліджуваним препаратом.

До 124-го тижня в популяції Extension Switch повідомлень про смертельні випадки не було. Нефатальні СПЯ були зареєстровані для 4 суб'єктів у групі DTI та для 5 суб'єктів у групі OLI. Жоден СПЯ не спостерігався більше ніж у 1 суб'єкта. Єдиним СПЯ, пов'язаним із прийомом ліків, була хвороба Ходжкіна.

Загалом ін'єкції CAB + RPV добре переносилися. Біль у місці ін'єкції був найбільш поширеним ISR. Часто повідомлялося про ISR, які найчастіше включали помірні (1 або 2 ступеня), короточасні та самозникаючі больові явища. Не було ISR 4 або 5 ступеня, і жодні ISR не були СПЯ. Один (<1%) суб'єкт у групі OLI мав ISR ПР, що призвело до відмови від досліджуваного препарату. 3 суб'єкти відкликали згоду на дослідження, вказавши причину непереносимості ін'єкцій, хоча вони не були ідентифіковані як побічні ефекти. Кілька ISR тривали більше 14 днів (середня тривалість 3 дні). ISR, пов'язані з окремими ін'єкціями CAB або RPV, мали ті самі тенденції, що й для CAB + RPV в цілому.

Гепатотоксичність була віднесена до категорії побічних явищ, що представляють особливий інтерес для поточного дослідження. Не було виявлено жодних ознак печінки, які б викликали занепокоєння щодо режиму CAB + RPV, і не було жодного випадку, який розглядався як медикаментозне ураження печінки (DILI). У групі Extension Switch Population жоден суб'єкт не відповідав критеріям зупинки печінки, визначеним протоколом. Один суб'єкт у групі DTI мав побічний ефект стеатозу печінки. Це був несерйозний побічний ефект 1 ступеня, не пов'язаний з досліджуваним препаратом і не призводив до жодних змін у досліджуваному препараті.

Результати лабораторних і клінічних досліджень

Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей у клінічних лабораторних аномаліях ні для хімії, ні для гематології між групами DTI та OLI. Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей щодо градуйованих аномалій будь-якого з наступних параметрів: аланінамінотрансферази (ALT), аспартатамінотрансферази (AST), білірубину або ліпази.

Не повідомлялося про випадки рабдоміолізу, пов'язані з будь-яким тимчасовим підвищенням рівня креатинфосфокінази (СРК) від 1 до 4 ступеня.

Категорії Національної освітньої програми холестерину натщесерце (NCEP) були записані лише для групи OLI (тиждень 104b). Не спостерігалось жодних клінічно значущих моделей зміни ліпідів NCEP натщесерце від базової лінії розширення до максимальної категорії після базової лінії.

Суїцидальні думки або поведінка

Не було жодних додаткових оцінок eC-SSRS після тижня 96. Жодних побічних явищ щодо суїцидальних думок або поведінки не повідомлялося про популяцію Extension Switch.

Вагітність

Одна суб'єктка в популяції Extension Switch (група OLI) завагітніла під час періоду OLI фази розширення дослідження. Суб'єкта було виключено з дослідження через позитивний тест на вагітність і розпочато нову схему лікування, що не містить DTG. Звіти з сайту показали, що суб'єкт народив здорову дитину при орієнтовному терміні вагітності щонайменше 8 місяців.

Результати безпеки Фаза розширення OLI

Загалом 30 (25%) суб'єктів у групі Extension Switch OLI мали побічні ефекти протягом періоду OLI. Найчастішими побічними явищами (>1% суб'єктів) були діарея (3 суб'єкти [2%]) та безсоння (3 суб'єкти [2%]). Більшість ПР були 1 або 2 ступеня. У двох (2%) суб'єктів побічні ефекти були оцінені як 3 ступінь (стафілококова ранова інфекція, затримка сечі). Не було ПР 4 або 5 ступеня. У групі OLI протягом періоду OLI не повідомлялося про жодні СПЯ. Жоден суб'єкт не вийшов із дослідження або не припинив прийом досліджуваних препаратів протягом періоду OLI фази розширення.

Результати безпеки Рандомізована група CAB + RPV

Дотримання режиму лікування

Під час фази продовження підтримуючої терапії 15 пацієнтів у рандомізованій групі CAB + RPV використовували пероральну терапію, щоб компенсувати пропущені або відкладені візити для ін'єкцій (тривалістю від 4 до 61 дня).

Побічні реакції

Таблиця: Загальний підсумок несприятливих подій – фаза продовження обслуговування протягом 124 тижнів (рандомізована група CAB + RPV)

	Фаза продовження обслуговування (День 1 до Тиждень 124)
	Рандомізоване CAB + RPV (N=283) n (%)
Будь-яка ПР	276 (98)
Будь-які ПР, за винятком ISR	271 (96)
ISR ПР	247 (89)
Будь-які ПР від 3 до 4 класу	49 (17)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	38 (13)
ПР, що призводять до вилучення з дослідження	15 (5)
ПР що пов'язані з лікарським засобом	248 (88)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	102 (36)
ПР, пов'язаний із застосуванням наркотиків, від 3 до 4 ступеня	17 (6)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	5 (2)
Будь-яке СПЯ	33 (12)
СПЯ, пов'язані з наркотиками ^a	1 (<1)
Смертельні СПЯ	0
Смертельні СПЯ, пов'язані з наркотиками	0

a. СПЯ, пов'язаний з наркотиками моноартрит правого колінного суглоба.

Примітка: Враховувалися лише події під час лікування.

Найпоширенішим ПР був біль у місці ін'єкції (84%). Найпоширенішим побічним ефектом, не пов'язаним із ISR, був назофарингіт (35%).

Більшість повідомлених побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків, були реакцією внутрішньої реакції. Найбільш часто зареєстрованими побічними явищами, не пов'язаними з прийомом ліків, були гарячка (18 [6%] суб'єктів), головний біль (15 [5%] суб'єктів) і втома (10 [4%] суб'єктів). Усі інші побічні ефекти, не пов'язані з ISR, мали частоту $\leq 3\%$. Більшість побічних ефектів, не пов'язаних із прийомом препарату, були 1 або 2 ступеня. Під час фази продовження технічного обслуговування не повідомлялося про побічні ефекти 5 ступеня.

У фазі продовження до 124-го тижня не повідомлялося про смертельні випадки. Нефатальні СПЯ були зареєстровані для 9 суб'єктів після аналізу 96 тижня. Ці СПЯ не були пов'язані з досліджуваним препаратом.

Загалом ін'єкції CAB + RPV добре переносилися. Біль у місці ін'єкції був найбільш поширеним ISR. Часто повідомлялося про ISR, які найчастіше включали легкі (1 або 2 ступеня), короточасні та самозникаючі больові явища. Не було ISR 4 або 5 ступеня, і жодні ISR не були СПЯ. Під час фази розширення не повідомлялося про нові ISR 3-го ступеня. 4 суб'єкти відкликали згоду на дослідження, вказавши причину непереносимості ін'єкцій, хоча вони не були ідентифіковані як побічні ефекти. Кілька (5%) ISR тривали більше 14 днів (середня тривалість 3 дні). ISR, пов'язані з окремими ін'єкціями CAB або RPV, мали ті самі тенденції, що й для CAB + RPV в цілому.

Гепатотоксичність була віднесена до категорії побічних явищ, що представляють особливий інтерес для поточного дослідження. Не було виявлено жодних ознак печінки, які б викликали занепокоєння щодо режиму CAB + RPV, і не було випадків, які вважалися б DILI. Після аналізу на 96-му тижні було повідомлено про 1 новий побічний ефект гепатотоксичності (стеатоз печінки); цей побічний ефект був несерйозним і не призвів до відміни досліджуваного препарату. Крім того, 1 суб'єкт відповідав критеріям зупинки печінки з підвищенням ALT (суб'єкт також мав ПР сифілісу); трансамінази покращилися, і суб'єкту було дозволено перезапустити дозування CAB + RPV LA.

Результати лабораторних і клінічних досліджень

Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей у клінічних лабораторних аномаліях ні для хімії, ні для гематології між групами DTI та OLI. Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей щодо градуйованих аномалій будь-якого з наступних параметрів: аланінамінотрансфераза (ALT), AST, білірубін або ліпаза.

Більшість клінічно-хімічних аномалій були 1 або 2 ступеня. Аномалії 3 ступеня виникли у 10 (4%) (DTI, n=7; OLI, n=3) суб'єктів, а аномалії 4 ступеня виникли у 8 (3%) (DTI, n=6; OLI, n=2) суб'єктів у кількості комутаторів розширення.

Не повідомлялося про випадки рабдоміолізу, пов'язані з будь-яким транзиторним підвищенням СРК від 1 до 4 ступеня.

Категорії NCEP ліпідів натщесерце реєстрували лише для групи OLI (тиждень 104b). Не спостерігалось жодних клінічно значущих моделей зміни ліпідів NCEP натщесерце від базової лінії розширення до максимальної категорії після базової лінії.

Суїцидальні думки або поведінка

Після 96 тижня оцінки eC-SSRS не проводилися. Жодних нових побічних ефектів суїцидальних думок або поведінки не було зареєстровано для рандомізованої групи CAB + RPV після тижня 96 CSR.

Вагітність

Після аналізу на 96-му тижні в рандомізованій групі CAB + RPV не повідомлялося про нові вагітності.

Результати безпеки Довгострокове спостереження

Населення комутатора розширення

Під час аналізу на 124-му тижні 4 суб'єкти в групі DTI та 5 суб'єктів у групі OLI перебували на фазі довгострокового спостереження; жоден суб'єкт у популяції

	<p>Extension Switch ще не завершив фазу LTFU. Під час фази LTFU 2/4 суб'єктів у групі DTI та 3/5 суб'єктів у групі OLI мали повідомлення про побічні ефекти. Побічні ефекти, про які повідомлялося в групі DTI, включали харчове отруєння 2 ступеня та змішану клітинну хворобу Ходжкіна 4 ступеня. Побічні ефекти, зареєстровані в групі OLI, включали целюліт 3 ступеня (целюліт лівої гомілки; СПЯ), простий герпес 3 ступеня (СПЯ), абсцес місця ін'єкції 2 ступеня, сифіліс 2 ступеня, ранову інфекцію 1 ступеня, перелом стопи 2 ступеня та 3 ступеня. нирковий кліренс креатиніну знижений. Єдиним побічним ефектом, який було оцінено як пов'язане з досліджуваними препаратами, була змішана клітинна хвороба Ходжкіна; Спонсор вважав СПЯ не пов'язаним з досліджуваними препаратами. Жоден з інших побічних явищ не вважався пов'язаним із попереднім впливом CAB + RPV. Жоден суб'єкт не вийшов з дослідження під час LTFU на момент закінчення даних для цього звіту.</p> <p><i>Рандомізована група CAB + RPV</i></p> <p>Під час аналізу на 124-му тижні 16 суб'єктів рандомізованої групи CAB + RPV проходили фазу LTFU, а 22 суб'єкти завершили фазу LTFU. Під час фази LTFU 24 суб'єкти в рандомізованій групі CAB + RPV мали побічні ефекти (1–4 класи, жодних подій 5 ступеня). Побічними ефектами 3 ступеня були передозування (парацетамол), субдуральна гематома, біль у місці ін'єкції та епілепсія. Єдиним побічним ефектом 4 ступеня був гепатит А. Чотири суб'єкти мали СПЯ: гепатит А (n=2); субдуральна гематома (n=1); епілепсія (n=1); та пропущений аборт (n=1), які були детально описані в описах випадків у Тижні 96 CSR. Побічний ефект передозування виник під час фази розширення та оцінювався як пов'язаний із досліджуваним препаратом. Жоден з інших побічних явищ не вважався пов'язаним із попереднім впливом CAB + RPV. Жоден суб'єкт не вийшов з дослідження під час LTFU.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>Висновки щодо ефективності</p> <p>Повні результати первинного аналізу ефективності наведені в 48-му тижні CSR і продемонстрували, що CAB + RPV один раз на місяць не поступався CAR у підтримці вірусологічної супресії у ВІЛ-1 інфікованих суб'єктів на 48-му тижні, причому небагато суб'єктів мали плазмовий ВІЛ-1 РНК ≥ 50 с/мл на 48-му тижні за алгоритмом моментального знімка в будь-якій групі для популяцій ITT-E та</p>

PP. Верхня межа 95% CI для скоригованої різниці в лікуванні між CAB + RPV і CAR була меншою, ніж попередньо визначений запас ефективності в 6%.

Висновки щодо населення комутатора розширення

- Початок CAB LA RPV LA з DTI або OLI був так само високоефективним у підтримці вірусологічної супресії.
- На 124-му тижні в популяції Extension Switch показники вірусологічної супресії (ВІЛ-1 РНК <50 ц/мл) були високими як у DTI (110/111 [99,1%] суб'єктів), так і в групах OLI (113/121 [93,4%] предмети).
- На 124-му тижні частка осіб із рівнем РНК ВІЛ-1 ≥ 50 ц/мл була подібною та низькою в кожній групі (1/111 [0,9 %] суб'єкт у групі DTI та 1/121 [0,8 %] суб'єкт у групі DTI група OLI).
- Частка суб'єктів із CVF (підтвердженою РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 с/мл) у популяції Extension Switch був низьким, лише 1 (0,4%) суб'єкт у групі DTI (і жоден у групі OLI), у якого була підтверджена РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 с/мл.

Висновки щодо рандомізованої групи CAB + RPV

- Для рандомізованої групи CAB + RPV аналіз 124-го тижня продемонстрував, що щомісячне CAB + RPV продовжувало підтримувати вірусологічну супресію з 14 (4,9%; 95% CI: 2.4, 7.5) суб'єктів (6 додаткових після аналізу на 96-му тижні), які мають РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 с/мл на 124-му тижні відповідно до алгоритму моментального знімка.
- Більшість суб'єктів (n=227 [80,2 %]) у рандомізованій групі CAB + RPV залишалися пригніченими з РНК ВІЛ-1 <50 с/мл під час аналізу знімків на 124-му тижні.
- Частка пацієнтів із CVF у рандомізованій групі CAB + RPV під час фази продовження підтримуючої терапії була низькою (n=5 [1,8 %]).

Висновки з безпеки

Висновки щодо населення комутатора розширення

- Початок схеми CAB LA RPV LA з DTI у дослідженні 201584 (аналіз на 124-му тижні) не вказує на будь-які конкретні проблеми безпеки, пов'язані з пропуском періоду OLI. Один суб'єкт у кожній групі мав побічні ефекти, що призвели до виходу з дослідження.
- Загалом безпека та переносимість були сприятливими як у групах DTI, так і в OLI та відповідали результатам попередніх досліджень. Нових побічних ефектів, що викликають клінічне занепокоєння, не спостерігалось.
- Щодо побічних ефектів, що представляють особливий інтерес, не було клінічно значущих відмінностей між групами DTI та OLI, пов'язаних із впливом досліджуваного лікування на подовження інтервалу QT, реакції гіперчутливості, нейропсихіатричні події, судоми, рабдоміоліз, панкреатит та вплив на креатинін.
- Більша частота побічних ефектів розладів сну, включаючи побічні ефекти розладів сну, пов'язані з прийомом ліків, спостерігалася в групі OLI порівняно з групою DTI.
- Жодних клінічно значущих відмінностей у клінічних лабораторних аномаліях, як для хімії, так і для гематології, між групами Extension Switch не спостерігалось. Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей для градуйованих аномалій для будь-якого з наступних параметрів: ALT, AST, білірубін або ліпаза.
- Жоден побічний ефект, пов'язаний з прийомом ліків, чи СПЯ не призвели до припинення лікування протягом періоду OLI до введення LA.
- Не було помічено жодних моделей клінічного занепокоєння щодо СПЯ, оскільки окремі СПЯ виникали в різних SOC та PT для обох груп аналізу. Жодних СПЯ не спостерігалось більш ніж у одного суб'єкта.
- Загалом ін'єкції CAB + RPV добре переносилися в популяції Extension

Switch. ISR були поширеними, як правило, від легкої до помірної інтенсивності та короткої тривалості. Біль у місці ін'єкції був найбільш поширеним ISR, однак ISR призводили до небагатьох відмін (<1%).

- У групі Extension Switch Population жоден суб'єкт ні в групі OLI, ні в DTI не відповідав критеріям зупинки печінки, визначеним протоколом, і не було виявлено жодного випадку DILI. Один суб'єкт у кожній групі Extension Switch мав ALT $\geq 3 \times \text{ВМН}$.
- Не було підтверджених реакцій гіперчутливості до CAB + RPV у популяції Extension Switch. Один суб'єкт у групі DTI мав ГР 2 ступеня, включаючи набряк очей і губ. Вони не були пов'язані з досліджуванним препаратом і не призвели до жодних змін у застосуванні досліджуваного препарату.
- Про висипання повідомлялося рідко (4 [4%] суб'єкти в групі DTI та 2 [2%] суб'єкти в групі OLI). Усі побічні ефекти з висипом були 1 або 2 ступеня, несерйозні та не призводили до жодних змін у досліджуваному препараті. Одина ГР зі сверблячою висипкою (ступінь 1), зареєстрований протягом періоду OLI у групі OLI, вважався пов'язаним із досліджуваними препаратами.
- Один (<1%) суб'єкт у групі OLI мав АЕ 1 ступеня прогресуючого збільшення ваги (8 кг), про який повідомлялося на 112-му тижні, що було оцінено як пов'язане з досліджуваними препаратами та призвело до виключення з дослідження.

Рандомізований Q4W CAB + RPV

- Загалом довгострокова безпека та переносимість CAB LA RPV LA залишалися сприятливими протягом фази розширення після принаймні 124 тижнів впливу.
- На фазі продовження не було виявлено жодних нових тенденцій у сфері безпеки чи сигналів щодо ГР або СПЯ.
- У рандомізованій групі CAB + RPV не спостерігалось жодних клінічно значущих тенденцій у середніх/медіанних змінах від початкового рівня підтримуючої терапії (день 1) до 124-го тижня за параметрами клінічної

хімічної лабораторії.

Висновки РК

- Концентрації САВ і РРV в плазмі в групах Extension Switch OLI і DTI були порівнянними з рандомізованою групою САВ + РРV за аналогічних моментів часу до і після початку ін'єкції.
- Геометричні середні (5-й, 95-й процентиль) мінімальні концентрації САВ через 4 тижні після початкових ін'єкцій САВ + РРV були подібними з або без OLI (1,56 мкг/мл [0,551, 3,61] з OLI, 1,43 мкг/мл [0,403, 3,90] без OLI).
- Середньгеометричні (5-й, 95-й процентиль) мінімальні концентрації РРV через 4 тижні після початкових ін'єкцій САВ + РРV були подібними з або без OLI (41,2 нг/мл [17,9, 92,7] з OLI, 48,9 нг/мл [17,7, 138] без OLI).
- Концентрації САВ і РРV у японських суб'єктів, які обрали лікування DTI (n=8), були подібними до концентрацій у загальній групі DTI у популяції Extension Switch.
- Концентрації САВ і РРV для суб'єктів, у яких на початку дослідження були позитивні антитіла до гепатиту С, були подібні до концентрацій у суб'єктів, які не були позитивними до гепатиту С, і жоден із цих суб'єктів не відповідав критеріям CVF на 124-му тижні.
- Під час 12-місячного візиту LTFU, після припинення ін'єкцій САВ LA РРV LA, САВ було виявлено у 8/15 (53%) суб'єктів, а РРV було виявлено у 15/15 (100%) суб'єктів (які не отримували пероральний РРV).
- Високі 2-годинні концентрації САВ і РРV через підозрювані помилки дозування (виникали лише в рандомізованій групі САВ + РРV) були нечастими, випадковими і не призводили до вірусологічної невдачі чи побічних ефектів.

Висновки щодо вірусології

- CVF до 124-го тижня спостерігався рідко в цьому дослідженні (<2%),

	<p>виникаючи у 5 пацієнтів у рандомізованій групі CAB + RPV та 5 суб'єктів у рандомізованій групі CAR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чотири CVF у рандомізованій групі CAB + RPV виникли під час фази обслуговування; 3 з 4 суб'єктів мали мутації резистентності до RPV та INSTI, викликані лікуванням. Четвертий суб'єкт ніколи не отримав ін'єкцій і не мав мутацій резистентності. П'ятий CVF, який стався під час фази розширення, мав мутації стійкості, викликані лікуванням. • 4 CVF на CAR під час фази підтримки не мали мутацій резистентності. Був додатковий суб'єкт із CVF під час фази розширення, який був у групі CAR і перейшов на CAB + RPV на 100-му тижні (DTI), отримавши ін'єкції на 100, 100а, 108 та 112 тижні. Візит на 112-му тижні зустрів SVF, що було підтверджено. На 112-му тижні не було виявлено мутацій резистентності до INSTI або NNRTI.
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

