

**Clinical Trial Report - 11**  
**Study ID-201479**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p><b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium</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 I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects, Study 201479
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [22June2015] – [16September2016]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 16 actual: 16
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To compare plasma PK parameters of CAB in subjects with hepatic impairment to healthy controls matched in gender, age, and body mass index (BMI)</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the impact of hepatic impairment on the plasma protein binding and unbound concentration of CAB</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• To investigate the effect of hepatic impairment on other CAB PK parameters</li> <li>• To assess the safety and tolerability of a single 30 mg oral dose of CAB</li> </ul>
11. Clinical trial design	<p>This was a Phase 1, open-label, parallel group, single-dose adaptive study in adults with moderate hepatic impairment and matched, healthy control subjects with normal hepatic function. In Part 1, healthy control subjects (n=8) were matched in gender, age (<math>\pm 10</math> years), and BMI (<math>\pm 25\%</math>) to subjects with moderate (n=8) hepatic impairment. All subjects received cabotegravir (CAB) 30 mg as a single oral dose in the fasted state followed by pharmacokinetic sampling for total concentrations of CAB in plasma. The unbound CAB concentrations were assessed at sparse sampling times. Since the AUC(0-<math>\infty</math>) of CAB did not increase by &gt;2-fold in moderately impaired subjects relative to matched controls, the originally planned Part 2 of the study in adults with mild hepatic impairment was not conducted.</p>
12. Main inclusion criteria	<p><u>Healthy and Hepatic Impairment Subjects:</u> Male and female subjects, between 18 and 70 years of age inclusive, with body weight <math>\geq 50</math> kg and BMI within the range 19 to 41 kg/m<sup>2</sup> were eligible for the study.</p> <p><u>Specific inclusion criteria for subjects with hepatic impairment:</u> Child-Pugh score of 7-9 AND previous confirmation of liver cirrhosis by liver biopsy or other medical imaging technique associated with an unambiguous medical history (such as evidence of portal hypertension). Subjects with chronic (&gt;6 months), stable hepatic impairment due to any etiology with no acute episodes of illness with previous 1 month prior to screening were also considered. Subjects with pre-existing condition (except hepatic impairment) or with presence of Grade 3 or 4 elevations in aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase (ALT), or bilirubin were not allowed to participate in the study.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>All subjects received a single oral dose of CAB 30 mg tablet (Batch No. 142384489) with 240 mL of water in the fasted state.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>N/A</p>

15. Concomitant therapy	<p>Permitted medication:</p> <p><u>For Hepatic Impaired Subjects:</u> A concomitant medication was permitted by the ViiV Medical Monitor if it did not jeopardize the interpretation of the data derived from that subject or the safety of the subject. See Protocol Section 5.1.1 for a list of permitted contraceptive agents for Females of Reproductive Potential.</p> <p><u>For Healthy Subjects:</u> Acetaminophen, at doses of <math>\leq 2</math> grams/day was permitted for use in healthy volunteers only. See Protocol Section 5.1.2 for a list of permitted contraceptive agents for Females of Reproductive Potential.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma area under the concentration time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time [AUC(0-∞)] and maximum observed concentration (C<sub>max</sub>) following a single oral dose of CAB</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unbound concentration and unbound fraction in plasma of CAB at 2 and 24 hours post dose</li> <li>• Plasma area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration [AUC(0-t)], percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC<sub>ex</sub>), concentration observed at 24-hours post dose (C<sub>24</sub>), apparent terminal phase half-life (t<sub>1/2</sub>), apparent clearance (CL/F), lag time before observation of drug concentrations (t<sub>lag</sub>), time of occurrence of C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) and apparent terminal phase volume of distribution (V<sub>z</sub>/F) following a single oral dose of CAB</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, clinical laboratory

	tests, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments
18. Statistical methods	<p><b>Sample Size Assumption:</b> The target sample size of 8 evaluable subjects per cohort was chosen based on feasibility, to address the objectives of the study.</p> <p>For a between-subject coefficient of variation (CVb) of 24% (based on previous CAB studies) and a sample size of 8 subjects per cohort, it was estimated that the half width of the 90% confidence interval (CI) for the cohort difference on log-scale would be within 20.8% of the point estimate for <math>AUC(0-t)/AUC(0-\infty)</math> and <math>C_{max}</math>. If the point estimate of the ratio of geometric means was 1, then 90% CI was considered to be approximately (0.81, 1.23).</p> <p>Sensitivity analysis assuming a higher between-subject CVb of 36% and a sample size of 8 evaluable subjects per cohort was conducted. It was estimated that the lower and upper bounds of the 90% CI for the cohort difference on log-scale would be within 30.7% of the point estimate for <math>AUC(0-t)/AUC(0-\infty)</math> and <math>C_{max}</math>.</p> <p><b>Analysis Populations</b></p> <p><u>Screening Population:</u> Included all subjects who had signed the consent form.</p> <p><u>Safety Population:</u> Included all subjects who enrolled in the study and received at least one dose of study drug. This was the population for the safety analyses, as well as for presentation/ summarization of baseline/demographic characteristics.</p> <p><u>Pharmacokinetic Concentration Population:</u> Included all subjects who underwent plasma pharmacokinetic (PK) sampling and had evaluable CAB assays. PK assay results from samples collected from a subject with emesis occurring within 4 hours of the dose were not to be considered as evaluable. This population was used for listing, summarization and plotting of concentration-time data.</p> <p><u>Pharmacokinetic Summary Population:</u> Included subjects who had CAB PK parameter estimates. This population was used for summary and plotting of PK parameters and statistical comparisons between cohorts. PK assay results from samples collected from a subject with emesis occurring within 4 hours of the dose</p>

were not to be considered as evaluable.

**Interim Analyses:** There was no formal interim analysis planned for the study, however, the preliminary PK and safety from Part 1 was reviewed internally at GlaxoSmithKline (GSK) to determine if Part 2 of the study was required prior to the start of Part 2. If the geometric mean total plasma AUC (0-∞) of CAB increased by >2-fold in moderately impaired subjects compared to matched controls, Part 2 was to be conducted to evaluate CAB pharmacokinetics in another group of subjects with mild impairment.

**Pharmacokinetic Analyses:**

Plasma CAB concentration-time data was analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 6.3 or higher and the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: AUC(0-∞), AUC(0-t), %AUCex, Cmax, tmax, C24, tlag, CL/F, Vz/F, and t½. Unbound fraction (fu) was calculated using the total and unbound plasma concentration of CAB data generated at 2 and 24 hours post dose for both normal and hepatic impairment subjects. Log-transformed PK parameters (except %AUCex, tmax and tlag) were analyzed by analysis of covariance (ANCOVA) with gender and cohort as fixed effects and age and BMI as continuous covariates. The relationship between plasma CAB PK parameters, including AUC(0-t), AUC(0-∞), Cmax, C24, t½, CL/F, Vz/F, fu2 and fu24, and liver function measurements, including Child-Pugh score (overall score and liver synthetic ability [albumin, bilirubin, and prothrombin time (PT)]) was assessed by Pearson correlation and linear and/or nonlinear regression methods. For the analysis of relationship between PK and Child-Pugh score as continuous variable, subjects with normal hepatic function were considered to have a score = 0.

**Safety Analyses:** Safety data was presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively. No formal statistical analysis of the safety data was conducted.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<b>Demographics (Safety Population)</b>	<b>Moderate Hepatic Impaired</b>	<b>Healthy Matched</b>	<b>Overall</b>
	<b>n</b>	8	8	16
	<b>Age in Years [Mean (SD)]</b>	60.3 (3.20)	56.9 (6.17)	58.6 (5.06)
	<b>Sex [n (%)]</b>			
	Female:	2 (25)	2 (25)	4 (25%)
	Male:	6 (75)	6 (75)	12 (75%)
	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) [Mean (SD)]</b>	29.3 (3.78)	29.2 (4.17)	29.2 (3.85)
	<b>Height (cm) [Mean (SD)]</b>	176 (11.6)	171 (11.2)	173 (11.3)
	<b>Weight (kg) [Mean (SD)]</b>	91.1 (18.4)	86.1 (18.9)	88.6 (18.2)
	<b>Ethnicity [n (%)]</b>			
	Hispanic or Latino	1 (13)	2 (25)	3 (19%)
	Not Hispanic or Latino	7 (88)	6 (75)	13 (81%)
	<b>Race [n (%)]</b>			
	African American/African Heritage	2 (25)	2 (25)	4 (25)
	White – White/Caucasian/European Heritage	6 (75)	6 (75)	12 (75)
	<b>Child Pugh total score [n (%)]</b>			
	7	3 (37.5%)	NA	
	8	3 (37.5%)	NA	
	9	2 (25.0%)	NA	
	20. PK results	<p><u>Unbound plasma CAB concentration:</u> The unbound plasma CAB concentrations in moderate hepatic impaired subjects were 40% and 55% higher than those in healthy subjects at 2h and 24h post dose, respectively.</p>		

**Summary and Comparison of Unbound Plasma CAB Concentrations 2h and 24h following Single Dose Oral CAB 30mg (PK Concentration and PK Summary Population)**

Unbound CAB Conc.	Statistic	Moderate Hepatic Impaired (n=7) <sup>†</sup>	Healthy Matched <sup>1</sup> (n=7) <sup>†</sup>	Hepatic Impaired versus Healthy GLSM Ratio (90% CI)
2h Post Dose (µg/mL)	Median (range)	0.00831 (0.00289, 0.0234)	0.00591 (0.00364, 0.00958)	—
	Mean (SD)	0.0094 (0.00661)	0.0058 (0.00227)	—
	GLS Mean	0.0074	0.0053	1.401 (0.798, 2.459)
24h Post Dose (µg/mL)	Median (range)	0.00432 (0.00163, 0.0105)	0.00260 (0.00136, 0.00441)	—
	Mean (SD)	0.0050 (0.00317)	0.0026 (0.00107)	—
	GLS Mean	0.0041	0.0026	1.552 (0.820, 2.938)

\* For 1 subject with hepatic impairment and 1 healthy subject, protein binding samples were collected, but due to shipment issues, not received and thus not processed.

1. Healthy control subjects are matched to the moderate hepatic impairment subjects in gender, age (±10 years), and BMI (±25%)

**Summary of Select Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Oral CAB 30 mg (PK Summary Population)**

CAB PK Parameter (Units)	Moderate Hepatic Impaired (n=8) Geometric mean [95% CI] (%CV)	Healthy Matched <sup>1</sup> (n=8) Geometric mean [95% CI] (%CV)
AUC(0-∞) (h*µg/mL)	102 [75.2, 138] (37.3)	127 [94.7, 170] (36.2)
AUC(0-t) (h*µg/mL)	98.2 [73.3, 132] (36.2)	121 [91.0, 162] (35.4)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.70 [1.94, 3.76] (41.1)	3.55 [2.90, 4.33] (24.3)
C <sub>24</sub> (µg/mL)	1.23 [0.956, 1.58] (30.8)	1.50 [1.13, 2.01] (35.6)
CL <sub>F</sub> (L/h)	0.295 [0.218, 0.399] (37.3)	0.236 [0.176, 0.317] (36.2)
V <sub>ZF</sub> (L)	13.1 [10.1, 17.0] (31.6)	12.7 [9.79, 16.4] (31.7)
t <sub>1/2</sub> (h)	30.8 [23.7, 40.1] (32.2)	37.2 [33.4, 41.5] (13.1)
t <sub>max</sub> (h) <sup>2</sup>	2.0 (1.0 – 4.0)	2.0 (1.0 – 3.0)
Fraction unbound at 2h (%) <sup>3</sup>	0.307 [0.202, 0.467] (47.6)	0.157 [0.119, 0.207] (30.5)
Fraction unbound at 24h (%) <sup>3</sup>	0.322 [0.184, 0.564] (66.6)	0.166 [0.134, 0.207] (23.9)

1. Healthy control subjects are matched to the hepatic impairment subjects in gender, age (±10 years), and BMI (±25%)

2. Data are represented as median (range)

3. n=7 for both moderate hepatic impaired and healthy matched groups

Unbound CAB fractions were statistically higher in subjects with higher albumin score (lower serum albumin concentration) and higher Child-Pugh score. There was no apparent relationship between CAB unbound fraction and total protein



concentration.

**Statistical Comparison of Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters After Single CAB 30 mg Oral Dose (PK Summary Population)**

Plasma CAB PK Parameter	Ratio of GLS Means (90% CI)
	Moderate Hepatic Impaired (n=8) vs Healthy Matched (n=8)
AUC(0-∞)	0.725 (0.497, 1.058)
AUC(0-t)	0.731 (0.508, 1.053)
C <sub>max</sub>	0.685 (0.505, 0.929)
C <sub>24</sub>	0.732 (0.526, 1.018)
CL/F	1.379 (0.945, 2.012)
V <sub>z</sub> /F	1.134 (0.834, 1.541)
t <sub>1/2</sub>	0.822 (0.648, 1.042)
Fraction unbound at 2h*	2.137 (1.574, 2.902)
Fraction unbound at 24h*	1.902 (1.139, 3.175)

\* n=7 for both moderate hepatic impaired and healthy matched groups.

21. Safety results

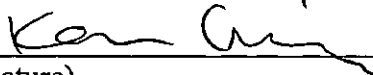
All the reported adverse events (AEs) were Grade 1, except for the AEs of increased blood pressure (BP) and upper respiratory infection in 1 subject from the healthy matched control cohort, which were Grade 2 in severity.

**Summary of All Adverse Events by Cohort (Safety Population)**

Preferred Term	Moderate Hepatic Impaired (n=8)	Healthy Matched (n=8)	Overall (N=16)
Subjects with any AE(s), n (%)	2 (25)	3 (38)	5 (31)
Folliculitis <sup>a</sup>	1 (13)	0	1 (6)
Gastroenteritis	1 (13)	0	1 (6)
Upper respiratory tract infection*	0	1 (13)	1 (6)
Constipation*	1 (13)	0	1 (6)
Blood pressure increased*	0	1 (13)	1 (6)
Back pain	0	1 (13)	1 (6)
Headache*	0	1 (13)	1 (6)
Papule	1 (13)	0	1 (6)

\*Drug-related AEs

Post-SAC, after further evaluation by the investigator, the folliculitis AE was determined to be not related to study drug, and instead was a pre-existing condition triggered by sweating and hot weather.

	<p>There were no deaths or serious adverse events (SAEs) reported during the study. None of the adverse events led to discontinuation of the study drug or withdrawal of any subject from the study.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate hepatic impairment had minimal impact on total plasma CAB PK. The fraction unbound (%) of cabotegravir in moderate hepatic impairment subjects was ~90% – 114% higher than those in healthy subjects likely due to lower albumin concentrations.</li> <li>• CAB may be taken without dose adjustment in subjects with mild to moderate hepatic impairment.</li> <li>• No new safety signal was detected during the study.</li> </ul>
<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 - 11**  
**Дослідження ID-201479**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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 І фази з оцінки фармакокінетики та безпеки препарату GSK1265744 у пацієнтів з порушенням функцій печінки та здорових осіб контрольної групи, дослідження 201479
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	з [22 червня 2015] – [16 вересня 2016]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 16 фактична кількість суб'єктів дослідження: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Порівняти плазмові показники РК САВ в осіб з порушенням функцій печінки зі здоровими особами, які відповідають за статтю, віком та індексом маси тіла ( ВМІ ), у порівнянні з контрольною групою</li></ul> <b>Вторинні</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити вплив порушення функцій печінки на зв'язану з білками плазми та незв'язану концентрацію САВ у плазмі крові</li> <li>• Дослідити вплив порушення функцій печінки на інші параметри САВ РК</li> <li>• Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози 30 мг САВ</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите однодозове адаптивне дослідження 1 фази в паралельних групах за участю дорослих з помірним порушенням функцій печінки та здорових добровольців з нормальною функцією печінки, які відповідали контрольній групі. У Частині 1 здорові контрольні особи (n=8) були підібрані за статтю, віком (<math>\pm 10</math> років) та індексом маси тіла (<math>\pm 25\%</math>) до осіб з помірним (n=8) ступенем порушення функцій печінки. Всі учасники отримували каботегравір (САВ) 30 мг у вигляді одноразової пероральної дози натщесерце з подальшим фармакокінетичним дослідженням для визначення загальної концентрації САВ у плазмі крові. Незв'язані концентрації САВ оцінювали при рідкісному відборі проб. Оскільки AUC(0-<math>\infty</math>) САВ не збільшувалася в <math>&gt;2</math> рази у пацієнтів з помірною печінковою недостатністю порівняно з відповідним контролем, спочатку запланована частина 2 дослідження у дорослих з легким порушенням функцій печінки не проводилася.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові особи та особи з порушенням функції печінки: У дослідженні могли брати участь особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 70 років включно з масою тіла <math>\geq 50</math> кг та індексом маси тіла в межах від 19 до 41 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>Спеціальні критерії включення для суб'єктів з порушенням функції печінки: 7-9 балів за шкалою Child-Pugh та попереднє підтвердження цирозу печінки за допомогою біопсії печінки або іншого методу медичної візуалізації, пов'язаного з однозначним анамнезом (наприклад, докази портальної гіпертензії). Також розглядалися пацієнти з хронічним (<math>&gt;6</math> місяців), стабільним порушенням функцій печінки будь-якої етіології без гострих епізодів захворювання протягом 1 місяця до скринінгу. До участі в дослідженні не допускалися пацієнти з попередніми захворюваннями (окрім порушення функцій печінки) або з підвищенням рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази (ALT) або білірубину 3-го або 4-го ступенів.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Всі учасники отримували одноразову пероральну дозу таблетки САВ 30 мг (номер партії 142384489), запиваючи 240 мл води натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	

17. Критерії оцінки безпеки	
18. Статистичні методи	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	
20. Результати ефективності	
21. Результати безпеки	
22. Висновок (заключення)	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	

<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Дозволені препарати:</p> <p><u>Для осіб з порушенням функції печінки:</u>  Супутній прийом ліків був дозволений ViiV Medical Monitor, якщо це не ставило під загрозу інтерпретацію даних, отриманих від цього суб'єкта, або безпеку суб'єкта. Перелік дозволених контрацептивних засобів для жінок з репродуктивним потенціалом див. у розділі 5.1. 1 Протоколу.</p> <p><u>Для здорових суб'єктів:</u>  Ацетамінофен у дозах <math>\leq 2</math> г/добу дозволено застосовувати лише здоровим добровольцям. Перелік дозволених контрацептивних засобів для жінок з репродуктивним потенціалом див. у розділі 5.1.2 Протоколу.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу [AUC(0-∞)], та максимальна спостережувана концентрація (C<sub>max</sub>) після прийому одноразової пероральної дози САВ у плазмі крові</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Незв'язана концентрація та незв'язана фракція у плазмі крові САВ через 2 та 24 години після прийому дози</li> <li>• Площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові від нульового часу (до прийому дози) до останнього часу кількісного визначення концентрації [AUC(0-t)], відсоток від AUC(0-∞), отриманий шляхом екстраполяції (%AUC<sub>ex</sub>), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози (C<sub>24</sub>), уявний період напіввиведення з термінальної фази (t<sub>1/2</sub>), уявний кліренс (CL/F), час затримки до спостереження концентрації препарату (t<sub>lag</sub>), час досягнення C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) та уявний об'єм розподілу в термінальній фазі (V<sub>z</sub>/F) після прийому одноразової пероральної дози САВ</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи небажані явища, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих</p>

	показників
18. Статистичні методи	<p><b>Припущення щодо розміру вибірки:</b> Цільовий розмір вибірки - 8 досліджуваних у кожній когорті - був обраний на основі практичної доцільності, щоб досягти цілей дослідження.</p> <p>Для міжсуб'єктного коефіцієнта варіації (CVb) 24% (на основі попередніх досліджень САВ) та розміру вибірки 8 суб'єктів у кожній когорті було підраховано, що половина ширини 90% довірчого інтервалу ( CI) для різниці між когортами за логарифмічною шкалою буде в межах 20,8% від точкової оцінки для <math>AUC(0-t)/AUC(0-\infty)</math> та <math>Stax</math>. Якщо точкова оцінка відношення середніх геометричних дорівнювала 1, то 90% CI вважали приблизно (0,81, 1,23).</p> <p>Було проведено аналіз чутливості з припущенням, що міжсуб'єктний CVb становить 36%, а розмір вибірки - 8 оцінюваних суб'єктів у кожній когорті. Було оцінено, що нижня і верхня межі 90% CI для різниці між когортами на логарифмічній шкалі будуть в межах 30,7% від точкової оцінки для <math>AUC(0-t)/AUC(0-\infty)</math> і <math>Stax</math>.</p> <p><b>Аналіз населення</b></p> <p><u>Скринінг населення:</u> Включені всі суб'єкти, які підписали форму згоди.</p> <p><u>Вибірка для оцінки безпеки:</u> Включені всі суб'єкти, які були включені в дослідження та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Це була популяція для аналізу безпеки, а також для представлення/узагальнення вихідних/демографічних характеристик.</p> <p><u>Фармакокінетика Концентрація в популяції:</u> Включені всі суб'єкти, які пройшли фармакокінетичне дослідження плазми крові ( РК) і мали аналізи САВ, що піддаються оцінці. Результати аналізу РК у зразках, відібраних у суб'єкта з блювотою, що виникла протягом 4 годин після прийому дози, не повинні розглядатися як такі, що підлягають оцінюванню. Ця популяція була використана для складання списку, узагальнення та побудови графіків залежності концентрації від часу.</p> <p><u>Фармакокінетична характеристика популяції:</u> Включали суб'єктів, які мали оцінки параметрів САВ РК. Ця популяція була використана для узагальнення та побудови</p>

графіків параметрів РК і статистичних порівнянь між когортами. Результати аналізу РК у зразках, відібраних у суб'єкта з блювотою, що виникла протягом 4 годин після прийому дози, не повинні розглядатися як такі, що підлягають оцінюванню.

**Проміжні аналізи:** Формального проміжного аналізу дослідження не планувалося, однак, перед початком Частини 1 в компанії GlaxoSmithKline (GSK) був проведений внутрішній аналіз РК та безпеки з метою визначення необхідності проведення Частини 2 дослідження. Якщо середнє геометричне значення загальної плазмової AUC (0-∞) САВ збільшувалося в >2 рази у суб'єктів з помірними порушеннями порівняно з відповідними контрольними показниками, частина 2 повинна була проводитися для оцінки фармакокінетики САВ в іншій групі суб'єктів з легкими порушеннями.

**Фармакокінетичні аналізи:**

Дані про концентрацію-час САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 6.3 або новішої версії та визначали наступні фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: AUC(0-∞), AUC(0-t), %AUC<sub>ex</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, C<sub>24</sub>, t<sub>lag</sub>, CL/F, V<sub>z</sub>/F і t<sub>1/2</sub>. Незв'язану фракцію (f<sub>u</sub>) розраховували, використовуючи дані про загальну та незв'язану концентрацію САВ у плазмі крові, отримані через 2 та 24 години після прийому дози, як для здорових осіб, так і для осіб з порушенням функцій печінки. Логарифмічно трансформовані параметри РК (за винятком %AUC<sub>ex</sub>, t<sub>max</sub> і t<sub>lag</sub>) були проаналізовані за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), де стать і когорта були фіксованими ефектами, а вік і BMI - безперервними коваріаційними змінними. Взаємозв'язок між плазмовими параметрами РК САВ, включаючи AUC(0-t), AUC(0-∞), C<sub>max</sub>, C<sub>24</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F, V<sub>z</sub>/F, f<sub>u2</sub> і f<sub>u24</sub>, та показниками функції печінки, включаючи шкалу Чайлд-П'ю (загальний бал і синтетичну здатність печінки [альбумін, білірубін і протромбіновий час (PT)]), оцінювали за допомогою методів кореляції за Pearson та лінійної і/або нелінійної регресії. Для аналізу взаємозв'язку між РК та оцінкою за шкалою Child-Pugh як безперервною змінною, пацієнти з нормальною функцією печінки вважалися такими, що мають показник = 0.

**Аналіз безпеки:** Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі. Формальний статистичний аналіз даних з безпеки не проводився.



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<b>Демографічні показники (безпечна популяція)</b>	<b>Помірна печінкова недостатність</b>	<b>Здорова відповідність</b>	<b>Загалом</b>
	n	8	8	16
	<b>Вік (років) [Середнє значення (SD)]</b>	60.3 (3.20)	56.9(6.17)	58.6 (5.06)
	<b>Стать [n (%)]</b>			
	Жіноча	2(25)	2 (25)	4 (25%)
	Чоловіча:	6 (75)	6 (75)	12(75%)
	<b>BMI (кг/м<sup>2</sup>) [Середнє значення (SD)]</b>	29.3 (3.78)	29.2(4.17)	29.2 (3.85)
	<b>Зріст (см) [Середнє значення (SD)]</b>	176(11,6)	171 (11,2)	173 (11,3)
	<b>Вага (кг) [Середнє значення (SD)]</b>	91,1 (18.4)	86.1 (18.9)	88.6 (18.2)
	<b>Етнічна приналежність [n (%)]</b>			
	Латиноамериканці або латиноамериканці	1(13)	2 (25)	3(19%)
	Не іспаномовні чи латиноамериканці	7(88)	6 (75)	13(81%)
	<b>Раса [n (%)]</b>			
	Афро-американського/африканського походження	2 (25)	2 (25)	4 (25)
	Білошкірі/європейського походження	6(75)	6 (75)	12 (75)
	<b>Загальний бал Чайлд П'ю [n (%)]</b>			
	7	3 (37.5%)	НД	
	8	3 (37,5%)	НД	
	9	2 (25.0%)	НД	
	20. Результати ефективності	<b>Концентрація незв'язаного САВ у плазмі крові:</b> Концентрації незв'язаного САВ у плазмі крові у суб'єктів з помірною печінковою недостатністю були на 40% та 55% вищими, ніж у здорових суб'єктів через 2 години та 24 години після прийому дози, відповідно.		

Узагальнення та порівняння концентрацій незв'язаного САВ у плазмі крові через 2 години та 24 години після прийому одноразової дози перорального САВ 30 мг (концентрація у РК та узагальнена популяційна концентрація у РК)

Розв'язано САВ Conc	Статистика	Помірна печінкова недостатність (n=7)*	Здорова відповідність 1 (n=7)*	Співвідношення печінкової недостатності та здорового GLSM (90% CI)
Доза через 2 години після введення (мкг/мл)	Медіана (діапазон)	0,00831 (0,00289; 0,0234)	0,00591 (0,00364, 0,00958)	—
	Середнє значення (SD)	0,0094 (0,00661)	0,0058 (0,00227)	—
	Середнє співвідношення GLS	0,0074	0,0053	1,401 (0,798, 2,459)
Доза через 24 години після введення (мкг/мл)	Медіана (діапазон)	0,00432 (0,00163, 0, 0105)	0,00260 (0,00136; 0,00441)	—
	Середнє значення (SD)	0,0050 (0,00317)	0,0026 (0,00107)	—
	Середнє співвідношення GLS	0,0041	0,0026	1,552 (0,820, 2,938)

\* Для 1 суб'єкта з печінковою недостатністю та 1 здорового суб'єкта зразки зв'язування білка були зібрані, але через проблеми з доставкою не були отримані і, відповідно, не оброблені.

1. Здорові контрольні суб'єкти відповідають суб'єктам з помірною печінковою недостатністю за статтю, віком ( $\pm 10$  років) та BMI ( $\pm 25\%$ )

**Резюме окремих фармакокінетичних параметрів САВ у плазмі крові після прийому одноразової дози перорального САВ 30 мг (узагальнена популяція РК)**

Параметр САВ РК (Одиниці)	Помірна печінкова недостатність (n=8) Середнє геометричне значення [95% CI] (%CVb)	Здорові Відповідність <sup>1</sup> (n=8) Середнє геометричне значення [95% CI] (%CVb)
AUC(0-∞) (год*мкг/мл)	102 [75,2, 138] (37,3)	127 [94,7, 170] (36,2)
AUC(0-T) (год*мкг/мл)	98,2 [73,3, 132] (36,2)	121 [91,0, 162] (35,4)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	2,70 [1,94, 3,76] (41,1)	3,55 [2,90,4, 33] (24,3)
C <sub>24</sub> (мкг/мл)	1,23 [0,956,1, 58] (30,81)	1,50 [1,13,2, 01] (35,6)
CL/F (л/год)	0,295 [0,218, 0,399] (37,31)	0,236 [0,176,0, 317] (36,2)
V <sub>z</sub> /F (л)	13,1 [10,1, 17,0] (31,6)	12,7 [9,79,16,4] (31,7)
t <sub>1/2</sub> (год)	30,8 [23,7, 40,1] (32,2)	37,2 [33,4, 41,5] (13,1)
t <sub>max</sub> (год) <sup>2</sup>	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-3,0)
Фракція, незв'язана через 2 год (%) <sup>3</sup>	0,307 [0,202, 0,467] (47,6)	0,157 [0,119,0, 207] (30,5)
Незв'язана фракція через 24 години (%) <sup>3</sup>	0,322 [0,184, 0,564] (66,6)	0,166 [0,134,0, 207] (23,9)

<sup>1</sup> Здорові контрольні суб'єкти відповідають суб'єктам з печінковою недостатністю за статтю, віком (±10 років) та індексом маси тіла (±25%)

<sup>2</sup> Дані представлені як медіана (діапазон)

<sup>3</sup> n=7 для груп з помірною печінковою недостатністю та здорових осіб

Незв'язані фракції САВ були статистично вищими в осіб з вищим показником

альбуміну (нижчою концентрацією альбуміну в сироватці крові) та вищим показником за шкалою Child-Pugh. Очевидного зв'язку між незв'язаною фракцією САВ та загальною концентрацією білка не виявлено.

**Статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів САВ у плазмі крові після одноразового прийому пероральної дози 30 мг САВ (загальна популяція РК)**

РК параметри САВ у плазмі	Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % CI)
	Помірна печінкова недостатність (n=8) порівняно зі здоровими особами (n=8)
AUC(0-∞)	0,725 (0 497,1. 058)
AUC(0-t)	0,731 (0 508,1. 053)
Cmax	0 685 (0.505.0. 929)
C24	0 732 (0.526.1. 018)
CL/F	1,379 (0,945. 2,012)
Vz/F	1.134(0.834,1. 541)
	0.822(0.648,1. 042)
Фракція, незв'язана через 2 год	2 137(1 574.2 902)
Фракція, незв'язана через 24 години	1,902 (1 139,3. 175)

\* n=7 для груп з помірною печінковою недостатністю та здорових осіб

## 21. Результати безпеки

Усі зареєстровані побічні реакції (ПР) були 1-го ступеня тяжкості, за винятком ПР у вигляді підвищення артеріального тиску ( ВР) та інфекції верхніх дихальних шляхів у 1 пацієнта зі здорової контрольної групи, які були 2-го ступеня тяжкості.

**Зведення всіх побічних реакцій за когортою (безпечна популяція)**

Бажаний термін	Помірна печінкова недостатність (n=8)	Здорова відповідність (n=8)	Загалом (N=16)
Суб'єкти з будь-якими АЕ, n (%)	2(25)	3 (38)	5 (31)
Фолікуліт3	1(13)	0	1(6)
Гастроентерит	1(13)	0	1(6)
Інфекція верхніх дихальних шляхів*	0	1(13)	1 (6)
Закреп	1(13)	0	1(6)
тиску у крові підвищений*	0	1(13)	1 (6)
Біль у спині	0	1(13)	1 (6)
Головний біль	0	1(13)	1 (6)
Папули	1(13)	0	1(6)

\* ПР що пов'язані з лікарським засобом

Після проведення подальшої оцінки дослідником було встановлено, що фолікуліт ПР не пов'язаний з прийомом

	досліджуваного лікарського засобу, а був попереднім станом, спровокованим пітливістю та спекотною погодою  Під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або серйозних побічних явищ (СПЯ). Жодне з небажаних явищ не призвело до відміни досліджуваного препарату або виведення жодного учасника з дослідження.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Помірне порушення функцій печінки мала мінімальний вплив на загальний рівень САВ РК у плазмі крові. Фракція незв'язаного каботегравіру (%) у суб'єктів з помірним порушенням функцій печінки була на ~90% - 114% вищою, ніж у здорових суб'єктів, ймовірно, через нижчі концентрації альбуміну.</li> <li>• САВ можна приймати без корекції дози пацієнтам з порушенням функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості.</li> <li>• Під час дослідження не було виявлено жодного нового сигналу безпеки.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

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

**Переклад виконав:**

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



**Clinical Trial Report - 12**  
**Study ID-201480**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p><b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium</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 I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 in Subjects with Severe Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects, Study 201480
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [13July2015] – [01November2016]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 16 actual: 16
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To compare plasma PK parameters of CAB in subjects with severe renal impairment to healthy controls matched for gender, age, and body mass index (BMI) following a single oral dose</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the impact of severe renal impairment on the plasma protein binding and unbound concentration of CAB</li> </ul>

- To investigate the effect of severe renal impairment on other PK parameters of CAB
- To assess the safety and tolerability of a 30 mg single dose administration of CAB

11. Clinical trial design

This was a Phase 1, open label, multiple center, single-dose study to assess the impact of renal impairment on CAB disposition following a single oral dose. The study compared the PK in human subjects with severely impaired renal function (creatinine clearance [CL<sub>CR</sub>] <30 mL/minutes (min) based on 24-h urine collection), who did not require renal replacement therapy, with matched healthy subjects with normal renal function (CL<sub>CR</sub> ≥90 mL/min).

Each subject participated in the study for approximately 2 to 6 weeks.

The study comprised of 2 cohorts:

Cohort	Sample size	Renal function	CL <sub>CR</sub> <sup>1</sup>	Treatment <sup>2</sup>
1	8	Severe renal impairment <sup>3</sup>	<30 mL/min	Oral CAB 30 mg
2	8	Normal renal function	≥90 mL/min	Oral CAB 30 mg

1. CL<sub>CR</sub> was determined at screening by 24-h urine collection
2. All subjects received a single 30 mg oral dose of CAB
3. Subjects were not on any form of renal replacement therapy

12. Main inclusion criteria

**Renally Impaired Subjects (Cohort 1):** Male or females, aged between 18 and 70 years (inclusive) with body weight of ≥50 kg, body mass index (BMI) within the range 19-38 kg/m<sup>2</sup> and with severe renal impairment, defined as subjects with a creatinine clearance of <30 mL/min as determined by a 24-hour urine creatinine clearance done at screening were included in the study.

**Healthy Subjects (Cohort 2):** Healthy Male or females, matched for age ±10 years to renally impaired subjects and between 18 and 70 years (inclusive) with body weight of ≥50 kg; BMI matched with ±25% of renally impaired subjects and within the range 19-38 kg/m<sup>2</sup>, and with a creatinine clearance ≥90 mL/min as determined by a 24-hour urine creatinine clearance done at

	screening were included in the study.								
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>All subjects received the same treatment: a single oral dose of CAB 30 mg and there were no dose adjustments allowed in this study.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product Name</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GSK1265744 (Cabotegravir, CAB)</td> <td>30 mg/tablet/oral</td> <td>Administered 1 tablet orally as a single dose with 240 mL of water</td> <td>142384489</td> </tr> </tbody> </table>	Product Name	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch number	GSK1265744 (Cabotegravir, CAB)	30 mg/tablet/oral	Administered 1 tablet orally as a single dose with 240 mL of water	142384489
Product Name	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch number						
GSK1265744 (Cabotegravir, CAB)	30 mg/tablet/oral	Administered 1 tablet orally as a single dose with 240 mL of water	142384489						
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A								
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of $\leq 2$ grams/day, was permitted for use any time during the study. A list of permitted contraceptive methods for FRP has been provided in Protocol Section 5.1.1 for renally impaired subjects and Protocol Section 5.1.2 for healthy subjects. Other concomitant medications could be permitted by the ViiV Medical Monitor if it did not jeopardize the interpretation of the data derived from that subject or the safety of the subject.								
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time (AUC[0-<math>\infty</math>]) and maximum observed concentration (C<sub>max</sub>) following a single oral dose of CAB.</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unbound concentration and unbound fraction in plasma of CAB at 2-h and 24-h post dose.</li> <li>• Plasma AUC from time zero (pre-dose) to the time of the last quantifiable concentration (AUC[0-t]), percentage of AUC(0-<math>\infty</math>) obtained by extrapolation (%AUC<sub>ex</sub>), Concentration observed 24 hours post dose (C<sub>24</sub>), apparent terminal phase half-life (t<sub>1/2</sub>), apparent oral clearance (CL/F), lag time before observation of drug concentrations in sampled matrix (t<sub>lag</sub>), time of occurrence of C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), and apparent terminal</li> </ul>								



	phase volume of distribution ( $V_z/F$ ) following a single oral dose of CAB.
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, clinical laboratory tests, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments
18. Statistical methods	<p>A sample size of 8 subjects was a feasible and reasonable sample size to provide sufficient PK data. Based on the CAB formulation comparisons (LAI117008 and LAI116585), the within subject coefficients were in the range of 21%-24% and 19%-21% for the CAB PK parameters. For a between-subject coefficient of variation (CVb) of 24% and a sample size of 8 subjects per cohort, it was estimated that the half width of the 90% confidence interval (CI) for the treatment difference on log-scale was within 22.4% of the point estimate for <math>AUC(0-t)/AUC(0-\infty)</math> and <math>C_{max}</math>. If the point estimate of the ratio of geometric means is 1, then the 90% CI is approximately (0.80, 1.25).</p> <p>The following populations were used for the analysis and reporting of data:</p> <p>Screening Population included all subjects who signed the consent form were included in this population.</p> <p>Safety Population included all subjects who enrolled in the study and received at least one dose of study drug were included in the Safety Population. This was the population for the safety analyses, as well as for presentation and summarization of baseline/demographic characteristics.</p> <p>The PK Concentration Population included all subjects in the study who underwent plasma PK sampling and have evaluable CAB assay results. This population was used for listing, summarization and plotting of concentration-time data.</p> <p>The PK Summary Population included subjects who had valid CAB PK parameter estimates. This population was used for summarization and statistical analysis of PK parameters data.</p> <p>The following analyses were performed:</p>

*Pharmacokinetic analyses:*

Plasma CAB concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 6.3. Calculations were based on the actual sampling times recorded during the study. From the plasma concentration-time data, the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity  $AUC(0-\infty)$ , area under the plasma concentration time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration ( $AUC(0-t)$ ), percentage of  $AUC(0-\infty)$  obtained by extrapolation (%AUCex), maximum observed plasma concentration ( $C_{max}$ ), time to  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), concentration observed at 24-h post dose ( $C_{24}$ ), absorption lag time ( $t_{lag}$ ), apparent oral clearance ( $CL/F$ ), apparent terminal phase volume of distribution ( $V_z/F$ ), and terminal phase elimination half-life ( $t_{1/2}$ ).

Following loge-transformation, parameters (except %AUCex,  $t_{max}$  and  $t_{lag}$ ) were analyzed by analysis of covariance (ANCOVA), where cohort and gender were considered as fixed effect with age and BMI as continuous covariates. This analysis was performed using the mixed linear models procedure within the SAS/STAT module of the SAS system (Version 9.4). Point estimates and their associated 90% CIs were constructed for the cohort difference (renal impaired cohort vs normal cohort). The ratio of geometric least-squares (GLS) means and associated 90% CIs were estimated for the PK parameters of interest.

For  $t_{max}$ ,  $t_{lag}$  and %AUCex, descriptive summary statistics were provided.

*Safety analyses:*

Safety data were presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GlaxoSmithKline's (GSK's) Integrated Data Standards Library (IDSL) standards.

*Other analyses:*

The relationship between plasma CAB PK parameters, including  $AUC(0-t)$ ,  $AUC(0-\infty)$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $CL/F$ ,  $V_z/F$ , and FU2H, FU24H, and renal function

measurement (creatinine clearance determined by 24-hour urine collection and glomerular filtration rate [GFR]) were assessed by Pearson correlation and linear regression methods.

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

Demographics	Severe Renally Impaired (n=8)	Healthy Matched Controls (n=8)	Overall (n=16)
Age in Years [Mean (SD)]	55.6 (11.12)	52.3 (11.27)	53.9 (10.96)
Sex [n (%)]			
Female:	2 (25)	2 (25)	4 (25)
Male:	6 (75)	6 (75)	12 (75)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [Mean (SD)]	28.51 (3.424)	28.13 (3.804)	28.32 (3.502)
Height (cm) [Mean (SD)]	171.90 (6.996)	174.18 (10.933)	173.04 (8.944)
Weight (kg) [Mean (SD)]	84.24 (10.674)	85.78 (16.561)	85.01 (13.483)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino:	1 (13)	0	1 (6)
Not Hispanic or Latino:	7 (88)	8 (100)	15 (94)
Race [n (%)]			
American Indian or Alaska Native	0	1 (13)	1 (6)
Black or African American	3 (38)	1 (13)	4 (25)
White - White/Caucasian/European Heritage	5 (63)	6 (75)	11 (69)
Creatinine Clearance (mL/min) [Mean (SD)]	22.1 (3.83)	121.3 (21.66)	-

## 20. Efficacy/PK results

**Summary and Comparison of Unbound Plasma CAB Concentration-Time Data by Cohort**

Concentration of unbound plasma CAB ( $\mu\text{g/mL}$ )	Severe Renal Impairment (n=8) <sup>2</sup>	Healthy Matched Controls <sup>1</sup> (n=8) <sup>2</sup>	GLS Mean Ratio (90% CI) Severe Renal Impairment vs Healthy Match
2 hours	0.0056 (0.0034, 0.0129)	0.0047 (0.0022, 0.0162)	1.32 (0.807, 2.153)
24 hours	0.0030 (0.0022, 0.0050)	0.0020 (0.0013, 0.0025)	1.67 (1.33, 2.09)

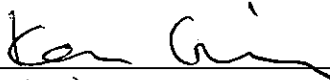
1. Healthy control subjects are matched to the severe renal impairment subjects in gender, age ( $\pm 10$  years), and BMI ( $\pm 25\%$ )
2. Median (range)

**Summary and Comparison of Selected CAB Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Administration to Severe Renally Impaired Subjects and Healthy Matched Control Subjects (PK Summary Population)**

PK Parameter	Geometric mean [95% CI] (n=)		GLS Mean Ratio (90% CI) (Severe renal impairment versus healthy match)
	Severe Renal Impairment (n=8)	Healthy Matched Controls (n=8)	
AUC (0-∞) (µg <sup>h</sup> /mL)	143 <sup>1</sup> [115, 177] (23)	140 [116, 170] (23)	0.973 (0.835, 1.14)
AUC (0-t) (µg <sup>h</sup> /mL)	143 [115, 178] (27)	133 [110, 160] (23)	1.08 (0.885, 1.32)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3.34 [2.67, 4.17] (27)	3.37 [2.95, 3.83] (15)	1.01 (0.865, 1.17)
C <sub>24</sub> µg/mL)	1.65 [1.34, 2.02] (25)	1.62 [1.34, 1.96] (23)	1.02 (0.863, 1.20)
t <sub>max</sub> (h)	2.08 (1.0 - 4.2)	2.00 (1.0 - 4.0)	NA
t <sub>1/2</sub> (h)	39.2 <sup>1</sup> [33.9, 45.4] (16)	40.5 [35.9, 44.5] (11)	0.930 (0.831, 1.04)
FU <sub>2H</sub> (%)	0.18 [0.14, 0.23] (29)	0.14 [0.08, 0.22] (63)	1.31 (0.843, 2.03)
FU <sub>24H</sub> (%)	0.17 [0.15, 0.19] (17)	0.11 [0.09, 0.14] (30)	1.51 (1.19, 1.92)
CLF (L/h)	0.21 <sup>1</sup> [0.17, 0.25] (23)	0.21 [0.18, 0.26] (23)	1.03 (0.891, 1.20)
V <sub>d</sub> /F (L)	11.90 <sup>1</sup> [10.3, 13.7] (16)	12.50 [10.4, 15] (22)	0.955 (0.839, 1.09)

1. N=7; for 1 subject, parameters associated with terminal phase such as AUC(0-∞), t<sub>1/2</sub>, CLF and V<sub>d</sub>/F, were excluded from PK summary population as the coefficient of determination (R<sup>2</sup>) was <0.55 and percentage of AUC(0-∞) extrapolated was >20%.

21. Safety results	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1084 196 1559 363">All Adverse Events</th> <th data-bbox="1559 196 1789 363">Severe Renally Impaired (n=8) n (%)</th> <th data-bbox="1789 196 1951 363">Healthy Matched Controls (n=8) n (%)</th> <th data-bbox="1951 196 2110 363">Overall (N=16) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1084 363 1559 400">Subjects with any AE(s), n (%)</td> <td data-bbox="1559 363 1789 400">3 (38)</td> <td data-bbox="1789 363 1951 400">2 (25)</td> <td data-bbox="1951 363 2110 400">5 (31)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 400 1559 467">Subjects with any Drug-related AE(s), n (%)</td> <td data-bbox="1559 400 1789 467">2 (25)</td> <td data-bbox="1789 400 1951 467">0</td> <td data-bbox="1951 400 2110 467">2 (13)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 467 1559 504">Change of bowel habit</td> <td data-bbox="1559 467 1789 504">0</td> <td data-bbox="1789 467 1951 504">1 (13)</td> <td data-bbox="1951 467 2110 504">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 504 1559 541">Diarrhoea</td> <td data-bbox="1559 504 1789 541">0</td> <td data-bbox="1789 504 1951 541">1 (13)</td> <td data-bbox="1951 504 2110 541">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 541 1559 577">Gastrointestinal pain</td> <td data-bbox="1559 541 1789 577">1 (13)</td> <td data-bbox="1789 541 1951 577">0</td> <td data-bbox="1951 541 2110 577">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 577 1559 614">Nausea</td> <td data-bbox="1559 577 1789 614">1 (13)</td> <td data-bbox="1789 577 1951 614">0</td> <td data-bbox="1951 577 2110 614">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 614 1559 651">Vomiting</td> <td data-bbox="1559 614 1789 651">1 (13)</td> <td data-bbox="1789 614 1951 651">0</td> <td data-bbox="1951 614 2110 651">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 651 1559 687">Conjunctival haemorrhage</td> <td data-bbox="1559 651 1789 687">0</td> <td data-bbox="1789 651 1951 687">1 (13)</td> <td data-bbox="1951 651 2110 687">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 687 1559 724">Infusion site pain<sup>1</sup></td> <td data-bbox="1559 687 1789 724">1 (13)</td> <td data-bbox="1789 687 1951 724">0</td> <td data-bbox="1951 687 2110 724">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 724 1559 761">Lipase increased</td> <td data-bbox="1559 724 1789 761">1 (13)</td> <td data-bbox="1789 724 1951 761">0</td> <td data-bbox="1951 724 2110 761">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 761 1559 798">Somnolence</td> <td data-bbox="1559 761 1789 798">1 (13)</td> <td data-bbox="1789 761 1951 798">0</td> <td data-bbox="1951 761 2110 798">1 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1084 798 2110 834">1. Pain around an IV catheter that was inserted for phlebotomy.</p> <p data-bbox="1084 834 2110 991">There were no deaths, serious AEs or other significant AEs reported in the study. No clinically significant abnormal changes in clinical laboratory, vital signs, or ECG values were reported in the study.</p>	All Adverse Events	Severe Renally Impaired (n=8) n (%)	Healthy Matched Controls (n=8) n (%)	Overall (N=16) n (%)	Subjects with any AE(s), n (%)	3 (38)	2 (25)	5 (31)	Subjects with any Drug-related AE(s), n (%)	2 (25)	0	2 (13)	Change of bowel habit	0	1 (13)	1 (6)	Diarrhoea	0	1 (13)	1 (6)	Gastrointestinal pain	1 (13)	0	1 (6)	Nausea	1 (13)	0	1 (6)	Vomiting	1 (13)	0	1 (6)	Conjunctival haemorrhage	0	1 (13)	1 (6)	Infusion site pain <sup>1</sup>	1 (13)	0	1 (6)	Lipase increased	1 (13)	0	1 (6)	Somnolence	1 (13)	0	1 (6)
All Adverse Events	Severe Renally Impaired (n=8) n (%)	Healthy Matched Controls (n=8) n (%)	Overall (N=16) n (%)																																														
Subjects with any AE(s), n (%)	3 (38)	2 (25)	5 (31)																																														
Subjects with any Drug-related AE(s), n (%)	2 (25)	0	2 (13)																																														
Change of bowel habit	0	1 (13)	1 (6)																																														
Diarrhoea	0	1 (13)	1 (6)																																														
Gastrointestinal pain	1 (13)	0	1 (6)																																														
Nausea	1 (13)	0	1 (6)																																														
Vomiting	1 (13)	0	1 (6)																																														
Conjunctival haemorrhage	0	1 (13)	1 (6)																																														
Infusion site pain <sup>1</sup>	1 (13)	0	1 (6)																																														
Lipase increased	1 (13)	0	1 (6)																																														
Somnolence	1 (13)	0	1 (6)																																														
22. Conclusion (summary)	<ul data-bbox="1115 999 2110 1391" style="list-style-type: none"> <li>• CAB AUC(0-∞) and C<sub>max</sub> were similar in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance &lt;30 mL/min) compared to healthy, matched control subjects.</li> <li>• The unbound fraction was 31% to 51% higher in subjects with severe renal impairment at 2-h and 24-h post dose, respectively, and was considered not clinically significant.</li> <li>• CAB can be administered without dose adjustment in subjects with mild to severe renal impairment (not on renal replacement therapy).</li> <li>• No new safety signal was detected during the study.</li> </ul>																																																

Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare
---	---

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

**Звіт про клінічне випробування - 12**  
**Дослідження ID-201480**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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	Відкрите дослідження І фази в паралельних групах для оцінки фармакокінетики та безпеки препарату GSK1265744 у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок та здорових осіб з відповідним контролем, дослідження 201480
6. Фаза клінічного випробування	Фаза І
7. Період клінічного випробування	з [13 липня 2015] – [01 листопада 2016]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 16 фактична кількість суб'єктів дослідження: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Порівняти показники плазмової концентрації САВ у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок зі здоровими особами, підібраними за статтю, віком та індексом маси тіла ( ВМІ), після прийому одноразової пероральної дози препарату</li> </ul>



**Вторинні**

- Оцінити вплив важкого порушення функції нирок на зв'язану з білками плазми крові та незв'язану концентрацію САВ
- Дослідити вплив важкого порушення функції нирок на інші параметри РК САВ
- Оцінити безпеку та переносимість одноразового прийому 30 мг САВ

**11. Дизайн клінічного випробування**

Це було відкрите, багатоцентрове, багатоцентрове, одноразове дослідження фази I для оцінки впливу порушення функції нирок на переносимість САВ після прийому одноразової пероральної дози. У дослідженні порівнювали РК у людей з важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну [CLCR] <30 мл/хв (хв) на основі 24-годинного збору сечі), які не потребували замісної ниркової терапії, з відповідними здоровими особами з нормальною функцією нирок (CLCR ≥90 мл/хв).

Кожен суб'єкт брав участь у дослідженні приблизно від 2 до 6 тижнів.

Дослідження складалося з 2 когорт:

Когорта	Розмір вибірки	Функція нирок	CLCR <sup>1</sup>	Лікування <sup>2</sup>
1	8	Тяжка ниркова недостатність <sup>3</sup>	<30 мл/хв	Пероральний САВ 30 мг
2	8	Нормальна функція нирок	≥90 мл/хв	Пероральний САВ 30 мг

1. CLCR визначали під час скринінгу шляхом збору сечі протягом 24 годин
2. Всі суб'єкти отримували одноразову пероральну дозу 30 мг САВ
3. Суб'єкти не отримували жодної форми ниркової замісної терапії

**12. Основні критерії включення**

**Особа з порушенням функції нирок (когорта 1):** У дослідження включали чоловіків та жінок віком від 18 до 70 років (включно) з масою тіла ≥50 кг, індексом маси тіла (BMI) в межах 19-38 кг/м<sup>2</sup> та з важким порушенням функції нирок, визначеною як пацієнти з кліренсом креатиніну <30 мл/хв за даними 24-годинного кліренсу креатиніну в сечі, отриманими під час скринінгу.

**Здорові особи (когорта 2):** У дослідження були включені здорові особи чоловічої або жіночої статі, вік яких ±10 років відповідав віку пацієнтів з нирковою недостатністю, віком від 18 до 70 років (включно) з масою тіла ≥50 кг; індекс маси тіла відповідав ±25% пацієнтів з нирковою недостатністю і знаходився в межах 19-

	38 кг/м <sup>2</sup> , а також з кліренсом креатиніну $\geq 90$ мл/хв, визначеним за допомогою 24-годинного кліренсу креатиніну сечі, проведеного під час скринінгового обстеження.								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Всі суб'єкти отримували однакове лікування: одноразову пероральну дозу САВ 30 мг, і в цьому дослідженні не було жодних коригувань дози.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Найменування продукту</th> <th>Доза/форма/спосіб застосування</th> <th>Частота/Тривалість</th> <th>Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GSK1265744 (Каботегравір, САВ)</td> <td>30 мг/таблетки/ перорально</td> <td>Застосовують 1 таблетку перорально як разову дозу, запиваючи 240 мл води</td> <td>142384489</td> </tr> </tbody> </table>	Найменування продукту	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	GSK1265744 (Каботегравір, САВ)	30 мг/таблетки/ перорально	Застосовують 1 таблетку перорально як разову дозу, запиваючи 240 мл води	142384489
Найменування продукту	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії						
GSK1265744 (Каботегравір, САВ)	30 мг/таблетки/ перорально	Застосовують 1 таблетку перорально як разову дозу, запиваючи 240 мл води	142384489						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД								
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозі $\leq 2$ г/добу, було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Перелік дозволених методів контрацепції для FRP наведено в Розділі 5.1. 1 Протоколу для пацієнтів з нирковою недостатністю та в Розділі 5.1. 2 Протоколу для здорових пацієнтів. Інші супутні препарати можуть бути дозволені ViiV Medical Monitor, якщо це не ставить під загрозу інтерпретацію даних, отриманих від цього суб'єкта, або безпеку суб'єкта.								
16. Критерії оцінки ефективності	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу (AUC[0-<math>\infty</math>]), та максимальна спостережувана концентрація (C<sub>max</sub>) після прийому одноразової пероральної дози САВ у плазмі крові.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Незв'язана концентрація та незв'язана фракція у плазмі крові САВ через 2 та 24 години після прийому дози.</li> <li>AUC у плазмі крові від нульового часу (перед прийомом дози) до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC[0-t]), відсоток AUC(0-<math>\infty</math>), отриманий шляхом екстраполяції (%AUC<sub>ex</sub>), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози (C<sub>24</sub>), уявний період напіввиведення з термінальної фази (t<sub>1/2</sub>), уявний пероральний кліренс (CL/F), час затримки до спостереження концентрації препарату у</li> </ul>								

	<p>відібраному зразку матриксу (<math>t_{lag}</math>), час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>) та уявний об'єм розподілу у кінцевій фазі (<math>V_z/F</math>) після прийому одноразової пероральної дози САВ.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи небажані явища, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розмір вибірки з 8 суб'єктів був здійснений і обґрунтованим для отримання достатньої кількості даних про РК. На основі порівняння препаратів САВ (LAI117008 та LAI116585), внутрішньо предметні коефіцієнти були в діапазоні 21%-24% та 19%-21% для параметрів САВ РК. Для міжсуб'єктного коефіцієнта варіації (<math>CV_b</math>) 24% та розміру вибірки 8 суб'єктів у кожній когорті було оцінено, що половина ширини 90% довірчого інтервалу (CI) для різниці в лікуванні за логарифмічною шкалою була в межах 22,4% від точкової оцінки для <math>AUC(0-t)/AUC(0-\infty)</math> та <math>C_{max}</math>. Якщо точкова оцінка співвідношення середніх геометричних дорівнює 1, то 90% CI становить приблизно (0,80, 1,25).</p> <p>Для аналізу та представлення даних були використані наступні групи населення:</p> <p>Скринінгова популяція включала всіх суб'єктів, які підписали форму згоди на участь у дослідженні.</p> <p>Популяція безпеки включала всіх суб'єктів, які були включені в дослідження і отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені в Популяцію безпеки. Це була популяція для аналізу безпеки, а також для представлення та узагальнення вихідних/демографічних характеристик.</p> <p>Популяція визначення концентрації РК включала всіх учасників дослідження, які пройшли тестування на визначення концентрації РК у плазмі крові та мали результати аналізу на САВ, які можна було оцінити. Ця популяція була використана для складання списку, узагальнення та побудови графіків залежності концентрації від часу.</p> <p>У зведену популяцію РК були включені особи, які мали достовірні оцінки параметрів САВ РК. Ця популяція була використана для узагальнення та статистичного аналізу даних параметрів РК.</p>

Були проведені наступні аналізи:

*Фармакокінетичні аналізи:*

Дані про концентрацію-час САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 6.3. Розрахунки базувалися на фактичному часі вибірки, зафіксованому під час дослідження. На основі даних залежності концентрації в плазмі від часу були визначені наступні фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: площа під кривою «концентрація в плазмі - час» від нуля до нескінченності  $AUC(0-\infty)$ , площа під кривою "концентрація в плазмі - час" від нуля до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації ( $AUC(0-t)$ ), відсоток від  $AUC(0-\infty)$ , отриманий шляхом екстраполяції (%AUC<sub>ex</sub>), максимальна концентрація, що спостерігається в плазмі ( $C_{max}$ ), час до  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози ( $C_{24}$ ), час затримки всмоктування ( $t_{lag}$ ), уявний пероральний кліренс ( $CL/F$ ), уявний об'єм розподілу кінцевої фази ( $V_z/F$ ) та період напіввиведення кінцевої фази ( $t_{1/2}$ ).

Після логарифмічного перетворення параметри (крім %AUC<sub>ex</sub>,  $t_{max}$  і  $t_{lag}$ ) були проаналізовані за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), де когорта і стать розглядалися як фіксовані ефекти, а вік і BMI - як безперервні коваріаційні змінні. Цей аналіз було проведено за допомогою процедури змішаних лінійних моделей у модулі SAS/STAT системи SAS (версія 9.4). Точкові оцінки та пов'язані з ними 90% CI були побудовані для різниці між когортами (когорта з нирковою недостатністю та когорта з нормальною нирковою недостатністю). Відношення геометричних середніх за методом найменших квадратів (GLS) та пов'язані з ними 90% CI були оцінені для параметрів PK, що представляють інтерес.

Для  $t_{max}$ ,  $t_{lag}$  та %AUC<sub>ex</sub> були надані описові зведені статистичні дані.

*Аналіз безпеки:*

Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних (IDSL) компанії GlaxoSmithKline (GSK).

*Інші аналізи:*

Взаємозв'язок між параметрами плазмової концентрації САВ PK, включаючи

AUC(0-t), AUC(0-∞), C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F, V<sub>z</sub>/F та FU2H, FU24H, і показниками функції нирок (кліренс креатиніну, визначений за 24-годинним збором сечі, та швидкість клубочкової фільтрації [GFR]) оцінювали за допомогою методів кореляції Pearson та лінійної регресії.

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

Демографічні дані	Тяжка ниркова недостатність (n=8)	Здорові відповідні контролі (n=8)	Загалом (N=16)
Вік (років) [Середнє значення (SD)]	55,6(11,12)	52 3(11,27)	53,9(10,96)
Стать [n (%)]			
Жінки:	2 (25)	2 (25)	4 (25)
Чоловіки:	6 (75)	6 (75)	12 (75)
BMI (кг/м <sup>2</sup> ) [Середнє значення (SD)]	28,51 (3,424)	28 13(3 804)	28 32 (3 502)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	171,90 (6,996)	174 18(10 933)	173 04 (8 944)
Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	84,24(10,674)	85 78(16 561)	85.01 (13.483)
Етнічна приналежність [n (%)]			
Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (13)	0	1(6)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	7 (88)	8 (100)	15 (94)
Раса [n (%)]			
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	0	1(13)	1 (6)
Чорношкірі або афро-американці	3(38)	1 (13)	4 (25)
Білошкірі/європейського походження	5(63)	6 (75)	11 (69)
Кліренс креатиніну (мл/хв) [Середнє значення (SD)]	22 1 (3 83)	121,3(21,66)	-

20. Результати ефективності

**Узагальнення та порівняння даних про концентрацію-час незв'язаного САВ у плазмі крові за когортами**

Концентрація незв'язаного САВ плазми крові (мкг/мл)	Тяжка ниркова недостатність (n=8) <sup>2</sup>	Здорові відповідні контролі <sup>1</sup> (n=8) <sup>2</sup>	Середнє співвідношення GLS (90% CI) Тяжка ниркова недостатність у порівнянні зі здоровою відповідністю
2 години	0,0056 (0,0034,0, 0129)	0,0047 (0,0022,0, 0162)	1,32 (0.807,2. 153)
24 години	0,0030 (0,0022,0, 0050)	0,0020 (0,0013 0,0025)	1,67 (1.33.2.09)

1 Здорові контрольні суб'єкти відповідають суб'єктам з тяжкою нирковою недостатністю за статтю, віком ( $\pm 10$  років) та індексом маси тіла ( $\pm 25\%$ )

2. Медіана (діапазон)

**Узагальнення та порівняння окремих фармакокінетичних параметрів САВ після введення одноразової дози пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю та здоровим особам, які відповідають контрольній групі (узагальнена популяція РК)**

PK параметр	Середнє геометричне [95% CI] (CVb%)		Середнє співвідношення GLS (00% CI) (Тяжка ниркова недостатність у порівнянні зі здоровою відповіддю)
	Тяжка ниркова недостатність (n=8)	Здорові відповідні контролі (n=8)	
AUC(0-∞) (мкг. год/мл)	143 <sup>1</sup> [115 177] (23)	140 [116 170] (23)	0,973 (0835,1. 14)
AUG (0-t) (мкг*год/мл)	143 [115 178] (27)	133 [110 160] (23)	1,08 (0 885,1. 32)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	3,34 [2,67,4,17] (27)	3,37 [2,96,3, 83] (15)	1,01 (0865,1. 17)
C <sub>24</sub> (мкг/мл)	1,65 [1,34,2, 02] (25)	1,62 [1,34, 1,96] (23)	1,02 (0 868,1. 20)
t <sub>max</sub> (год)	200 (1,0-4,2)	2,00 (1,0-4,0)	НД
t <sub>1/2</sub> (год)	39 [33,9, 45,4] (16)	40,5 [36,9, 44,5] (11)	0,930 (0 831,1. 04)
FU <sub>2H</sub> (%)	0,18 [0,14,0, 23] (29)	0,14 [0,03,0, 22] (63)	1,31 (0843,2. 03)
FU <sub>24H</sub> (%)	0,17 [0,15,0, 19] (17)	0,11 [0,09,0, 14] (30)	1,51 (1,19,1, 92)
CLIF (Л/год)	0,21 [0,17,0, 26] (23)	0,21 [0,18,0, 26] 23	1,03 (0881,1. 20)
Vz/F (л)	11,90 [10,3, 13,7] (16)	12,50 [10,4, 15] (22)	0,955 (0 839,1. 09)

<sup>1</sup> N=7; для 1 суб'єкта параметри, пов'язані з термінальною фазою, такі як AUC(0-∞), t<sub>1/2</sub> CLIF і Vz/F, були виключені з узагальненої популяції ПК, оскільки коефіцієнт детермінації (R<sup>2</sup>) був менше <0,85, а відсоток екстрапольованої AUC(0-∞) становив >20%

21. Результати безпеки

Всі побічні реакції	Тяжка ниркова недостатність (n=8) n(%)	Здорові особи (n=8) n(%)	Загалом (N=16) n(%)
Суб'єкти з будь-якими АЕ, n (%)	3(38)	2 (25)	5 (31)
Суб'єкти з будь-якими пов'язаними з прийомом лікарських засобів ПР, n (%)	2(25)	0	2(13)
Зміна звичок кишечника	0	1(13)	1 (6)
Діарея	0	1(13)	1 (6)
Шлунково-кишковий біль	1(13)	0	1(6)
Нудота	1(13)	0	1(6)
Блювання	1(13)	0	1(6)
Кон'юнктивальний крововилив	0	1(13)	1 (6)
Біль у місці інфузії <sup>1</sup>	1(13)	0	1(6)
Підвищення кількості ліпаз	1(13)	0	1(6)
Сонливість	1(13)	0	1(6)

1. Біль навколо внутрішньовенного катетера, який ввели для флеботомії.

У дослідженні не повідомлялося про летальні випадки, серйозні ПР або інші значущі ПР. У ході дослідження не було зареєстровано жодних клінічно значущих аномальних змін у клінічних лабораторних показниках, показниках життєдіяльності або ЕКГ.

22. Висновок (заключення)

- AUC(0-∞) та Стах САВ були подібними у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) порівняно зі здоровими особами, які перебували у контрольній групі.
- Незв'язана фракція була на 31% - 51% вищою у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок через 2 години та 24 години після прийому дози відповідно, і вважалася клінічно не значущою.
- САВ можна призначати без корекції дози пацієнтам з порушення функції нирок від легкого до важкого ступеня (які не перебувають на замісній нирковій терапії).
- Під час дослідження не було виявлено жодного нового сигналу безпеки.



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 - 13**  
**Study ID-205696**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
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 I study evaluating the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of cabotegravir in healthy adult volunteers  Study 205696
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [28June2016] – [25August2016]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	Planned: 24 Actual: 24
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<b>Primary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of cabotegravir (CAB) following a single 30 mg dose using the Phase 3 formulation.</li> </ul> <b>Secondary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of CAB</li> </ul>

	<p>following a single 30 mg dose using the Phase 3 formulation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To assess the safety and tolerability of CAB administered as a single 30 mg dose with and without a high fat meal.</li> </ul>																		
11. Clinical trial design	This study was a single-center, randomized, open-label, 2-way crossover study in healthy adult subjects. Subjects were randomized to 1 of the 2 treatment sequences (AB, BA). There was a 14-day washout between doses. Treatment A comprised of single dose of cabotegravir (CAB) 30 mg, micronized 500 mg core weight oral tablet administered in fasted state, with at least 10 hours of fast. Treatment B comprised of single CAB 30 mg, micronized 500 mg core weight oral tablet administered following a high fat meal, consisting of 53% fat and 870 calories.																		
12. Main inclusion criteria	Healthy male or female subjects between 18 and 65 years of age (inclusive) at the time of signing the informed consent having a body weight $\geq 50$ kg and body mass index (BMI) within the range 18.5 – 31 kg/m <sup>2</sup> (inclusive) were included in the study.																		
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Study Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Product name:</b></td> <td>Cabotegravir Tablet, 30 mg</td> </tr> <tr> <td><b>Formulation description:</b></td> <td>GSK1265744 (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP18237</td> </tr> <tr> <td><b>Dosage form:</b></td> <td>White to almost white, oval-shaped, film coated Tablet, weight of 515 mg</td> </tr> <tr> <td><b>Unit dose strength(s)/Dosage level(s):</b></td> <td>Tablet strength: 30 mg Dose level: 1 tablet</td> </tr> <tr> <td><b>Route of Administration</b></td> <td>Administered orally</td> </tr> <tr> <td><b>Dosing instructions:</b></td> <td>With 240 mL of water either fasted state, with at least 10 hours of fast (Treatment A) or following a high fat meal (Treatment B)</td> </tr> <tr> <td><b>Manufacturer/Source of procurement</b></td> <td>GlaxoSmithKline</td> </tr> <tr> <td><b>Batch Number:</b></td> <td>152394828</td> </tr> </tbody> </table>		Study Treatment	<b>Product name:</b>	Cabotegravir Tablet, 30 mg	<b>Formulation description:</b>	GSK1265744 (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP18237	<b>Dosage form:</b>	White to almost white, oval-shaped, film coated Tablet, weight of 515 mg	<b>Unit dose strength(s)/Dosage level(s):</b>	Tablet strength: 30 mg Dose level: 1 tablet	<b>Route of Administration</b>	Administered orally	<b>Dosing instructions:</b>	With 240 mL of water either fasted state, with at least 10 hours of fast (Treatment A) or following a high fat meal (Treatment B)	<b>Manufacturer/Source of procurement</b>	GlaxoSmithKline	<b>Batch Number:</b>	152394828
	Study Treatment																		
<b>Product name:</b>	Cabotegravir Tablet, 30 mg																		
<b>Formulation description:</b>	GSK1265744 (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP18237																		
<b>Dosage form:</b>	White to almost white, oval-shaped, film coated Tablet, weight of 515 mg																		
<b>Unit dose strength(s)/Dosage level(s):</b>	Tablet strength: 30 mg Dose level: 1 tablet																		
<b>Route of Administration</b>	Administered orally																		
<b>Dosing instructions:</b>	With 240 mL of water either fasted state, with at least 10 hours of fast (Treatment A) or following a high fat meal (Treatment B)																		
<b>Manufacturer/Source of procurement</b>	GlaxoSmithKline																		
<b>Batch Number:</b>	152394828																		
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A																		
15. Concomitant therapy	Permitted medications: All concomitant medications were reviewed by the ViiV Medical Monitor and considered on a case-by-case basis. A concomitant medication was permitted by the ViiV Medical Monitor if it did not jeopardize the interpretation of the data derived from that subject or the safety of the subject. Acetaminophen, at doses of $\leq 2$ grams/day was permitted for use any time during the study. See protocol Section 12.5.1, for a list of permitted contraceptive methods for females of																		

	reproductive potential (FRP).
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabotegravir (CAB) area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time (AUC[0-∞]), Area under the concentration time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration within a subject across all treatments (AUC [0-t]), maximum observed concentration (Cmax) and concentration at 24 hours post-dose (C24).</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma CAB terminal phase half-life (t<sub>1/2</sub>), lag time before observation of drug concentrations in sampled matrix (t<sub>lag</sub>), time of occurrence of C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC<sub>ex</sub>), time of last measurable concentration (t<sub>last</sub>) apparent clearance following oral dosing (CL/F), and apparent volume of distribution (V<sub>z</sub>/F)</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, concurrent medication, clinical laboratory screens, electrocardiogram (ECG) and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>No formal hypothesis was tested and an estimation approach was used to evaluate the food effect.</p> <p><b><u>Sample size justification:</u></b></p> <p>Based on the CAB formulation comparisons in LAI116585, the within subject coefficients of variation (CVw%) were 21.6%, 21.4%, 20.7% and 21.0% for area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity [AUC(0-∞)], Area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable timepoint [AUC(0-t)], maximal drug concentration (C<sub>max</sub>) and C<sub>24</sub>, respectively. The CVw% from the pharmacokinetic (PK) parameters AUC(0-∞), AUC(0-t), C<sub>max</sub> and C<sub>24</sub> in study LAI117020 and in study 201741 for the 500mg core tablet weight formulation were under 20%. Based on these, a CVw% of 22% was assumed in sample size calculations.</p>

With a sample size of 24 subjects to have 20 evaluable subjects, it was estimated that the half width of the 90% confidence interval for the treatment difference on log-scale would be within 12% of the point estimate for AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax and C24. If the point estimate of the ratio of geometric means is 1, then the 90% confidence interval would be approximately (0.89, 1.13).

**Analysis Populations:**

- **Screening Population**

All subjects who had signed the consent form were included in this population. This population was used to present the date of first subject first screen, and numbers of subjects screened and enrolled.

- **Safety Population**

All subjects who were enrolled in the study and received at least one dose of study drug were included in the Safety Population.

This population was used for the safety analyses, as well as for presentation and summarization of baseline/demographic characteristics.

- **Pharmacokinetic Concentration Population**

The PK Concentration Population included all subjects in the study who underwent plasma PK sampling and have had evaluable CAB assays. PK assay results from samples collected from a subject with emesis occurring within 4 hours of the dose were not considered as evaluable.

This population was used for listing and plotting of concentration-time data and PK parameter listing.

- **Pharmacokinetic Summary Population:**

The PK Summary Population included subjects who had valid CAB PK parameter estimates from both periods.

This population was used for summary and plotting of PK concentrations and parameters and statistical comparisons.

**Pharmacokinetic Analyses:**

Following loge-transformation, AUC(0-∞), AUC(0-t), C<sub>max</sub>, and C<sub>24</sub> were separately analyzed using a mixed effects model with fixed effect terms for treatment, and period.

Subjects were treated as a random effect in the model. Point estimates and their associated 90% confidence intervals were constructed for the differences in PK parameter values for the following comparisons: Treatment B(test)-A(reference). The point estimates and their associated 90% confidence intervals were then back-transformed to provide point estimates and 90% confidence intervals for the ratios, Treatment B/A on the original scale.

For t<sub>1/2</sub>, V<sub>z</sub>/F, and apparent oral clearance (CL/F), similar treatment comparison were carried out as secondary analyses.

**Safety Analyses:**

Safety data were presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GSK's Integrated Data Standards Library (IDSL) standards.

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


Demographics			
Demographic parameters	CAB 30 mg Fasted (N=24)	CAB 30 mg + High fat meal (N=22)	Overall N=24
Age in Years [Mean (SD)]	39.7 (14.69)	39.7 (14.51)	39.7 (14.69)
Sex [n (%)]			
Female:	8 (33)	8 (36)	8 (33)
Male:	16 (67)	14 (64)	16 (67)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [Mean (SD)]	25.60 (2.629)	25.71 (2.722)	25.60 (2.629)
Height (cm) [Mean (SD)]	173.02 (8.946)	172.78 (9.262)	173.02 (8.946)
Weight (kg) [Mean (SD)]	77.16 (13.532)	77.34 (14.099)	77.16 (13.532)
Ethnicity [n (%)]			
Not Hispanic or Latino:	24 (100)	22 (100)	24 (100)
Race [n (%)]			
Asian – Central/ South Asian Heritage	1 (4)	1 (5)	1 (4)
Asian – South East Asian Heritage	1 (4)	1 (5)	1 (4)
Black or African American	6 (25)	5 (23)	6 (25)
White – White/Caucasian/European Heritage	16 (67)	15 (68)	16 (67)

20. PK results

Summary of Selected Plasma-CAB-PK-Parameters Following Single-Dose Administration with and without a High-Fat Meal<sup>a</sup>

Treatment <sup>a</sup>	AUC(0-∞) <sup>a,b</sup> (μg·h/mL) <sup>a</sup>	C <sub>max</sub> <sup>a,b</sup> (μg/mL) <sup>a</sup>	T <sub>max</sub> <sup>a,b</sup> (h) <sup>a</sup>	C <sub>24</sub> <sup>a,b</sup> (μg/mL) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>a,d</sup> (h) <sup>a</sup>	CL/F <sup>a,e</sup> (L/h) <sup>a</sup>	V <sub>d</sub> /F <sup>a,e</sup> (L) <sup>a</sup>
A: CAB-30mg <sup>f</sup> Fasted (n=21) <sup>a</sup>	143 <sup>f</sup> [126, 162] <sup>f</sup> (28) <sup>a</sup>	3.33 <sup>f</sup> [2.95, 3.77] <sup>f</sup> (27) <sup>a</sup>	3.0 <sup>f</sup> (1.0-4.0) <sup>a</sup>	1.62 <sup>f</sup> [1.45, 1.81] <sup>f</sup> (25) <sup>a</sup>	40.6 <sup>f</sup> [38.0, 43.5] <sup>f</sup> (15) <sup>a</sup>	0.210 <sup>f</sup> [0.185, 0.239] <sup>f</sup> (28) <sup>a</sup>	12.3 <sup>f</sup> [11.2, 13.6] <sup>f</sup> (22) <sup>a</sup>
B: CAB-30mg <sup>f</sup> Fed <sup>g</sup> (n=21) <sup>a</sup>	163 <sup>f</sup> [144, 185] <sup>f</sup> (29) <sup>a</sup>	3.85 <sup>f</sup> [3.46, 4.28] <sup>f</sup> (24) <sup>a</sup>	3.0 <sup>f</sup> (1.0-8.0) <sup>a</sup>	1.88 <sup>f</sup> [1.69, 2.10] <sup>f</sup> (24) <sup>a</sup>	40.6 <sup>f</sup> [37.8, 43.7] <sup>f</sup> (16) <sup>a</sup>	0.184 <sup>f</sup> [0.162, 0.209] <sup>f</sup> (29) <sup>a</sup>	10.8 <sup>f</sup> [9.8, 11.9] <sup>f</sup> (21) <sup>a</sup>

Plasma CAB AUC(0-∞), C<sub>max</sub> and C<sub>24</sub> were increased 14%-17% following single

	dose administration of 30 mg tablets with a high fat meal as compared to fasted conditions. CAB CL/F and Vz/F were decreased 13% as a result of greater bioavailability when coadministered with food. Apparent terminal phase t1/2 was unaffected by coadministration with a high fat meal.
21. Safety results	There were no deaths, serious adverse events (SAEs), and no adverse events (AEs) leading to discontinuation of the study drug or withdrawal of any subject, reported during the study. None of the AEs were considered as related to the study drug. There were 2 treatment emergent grade 2 or 3 laboratory abnormalities reported in 2 subjects, none of which were considered clinically significant. No clinically significant abnormal vital signs or ECG findings were reported during the study. None of the clinical laboratory abnormalities, ECG and vital sign abnormalities were reported as an AE.
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No new safety signal was detected during the study. There were no SAEs or drug-related AEs reported during the study. None of the laboratory, ECG or vital sign abnormalities were reported as an AE during the study.</li> <li>• Plasma CAB AUC(0-∞), Cmax and C24 were increased 14-17% following single dose administration of 30 mg tablets with a high fat meal as compared to fasted conditions.</li> <li>• CAB CL/F and Vz/F were decreased 13% as a result of greater bioavailability when coadministered with high fat meal. Apparent terminal phase t1/2 was unaffected by coadministration with a high fat meal.</li> <li>• Oral CAB can be administered without regard to fat or caloric content of food.</li> </ul>
Applicant (registration certificate holder)	 <hr/> (signature)  Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

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



**Звіт про клінічне випробування - 13**  
**Дослідження ID-205696**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ІЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ІЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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 дослідження з оцінки впливу їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику каботегравіру у здорових дорослих добровольців  Дослідження 205696
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [28 червня 2016] – [25 серпня 2016]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 24 фактична кількість: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b>  • Оцінити вплив їжі з високим вмістом жиру на фармакокінетику каботегравіру (САВ) після прийому одноразової дози 30 мг з використанням препарату фази 3.

	<p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити вплив їжі з високим вмістом жиру на фармакокінетику САВ після одноразового прийому 30 мг з використанням препарату фази 3.</li> <li>• Оцінити безпеку та переносимість САВ, який застосовували у вигляді разової дози 30 мг з їжею з високим вмістом жиру та без неї.</li> </ul>																		
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове, рандомізоване, відкрите, 2-стороннє перехресне дослідження за участю здорових дорослих людей. Суб'єкти були рандомізовані до 1 з 2 послідовностей лікування (АВ, ВА). Між прийомами було 14-денне вимивання. Лікування А включає одноразову дозу каботегравіру (САВ) 30 мг, мікронізовану таблетку з серцевиною масою 500 мг, яку приймають натщесерце, причому натщесерце має бути не менше 10 годин. Лікування В включало одноразовий прийом мікронізованої пероральної таблетки САВ 30 мг, масою ядра 500 мг, що призначався після прийому їжі з високим вмістом жиру, що містить 53% жиру та 870 калорій.</p>																		
12. Основні критерії включення	<p>У дослідження включали здорових осіб чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 65 років (включно) на момент підписання інформованої згоди з масою тіла <math>\geq 50</math> кг та індексом маси тіла ( ВМІ) в межах 18,5 - 31 кг/м<sup>2</sup> (включно).</p>																		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Лікування в дослідженні</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Найменування лікарського засобу:</td> <td>Каботегравір, таблетки. 30 мг</td> </tr> <tr> <td>Опис лікарської форми:</td> <td>GSK1265744 (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий ВР 18237</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма:</td> <td>Таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, масою 515 мг</td> </tr> <tr> <td>Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:</td> <td>Таблетки по 30 мг Рівень дози: 1 таблетка</td> </tr> <tr> <td>спосіб застосування</td> <td>Застосовувати перорально</td> </tr> <tr> <td>Вказівки щодо застосування лікарського засобу:</td> <td>З 240 мл води або натщесерце, або після щонайменше 10-годинного голодування (спосіб А), або після прийому їжі з високим вмістом жирів (спосіб В)</td> </tr> <tr> <td>Виробник/джерело закупівлі</td> <td>GlaxoSmithKline</td> </tr> <tr> <td>Номер серії:</td> <td>152394828</td> </tr> </tbody> </table>		Лікування в дослідженні	Найменування лікарського засобу:	Каботегравір, таблетки. 30 мг	Опис лікарської форми:	GSK1265744 (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий ВР 18237	Лікарська форма:	Таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, масою 515 мг	Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Таблетки по 30 мг Рівень дози: 1 таблетка	спосіб застосування	Застосовувати перорально	Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	З 240 мл води або натщесерце, або після щонайменше 10-годинного голодування (спосіб А), або після прийому їжі з високим вмістом жирів (спосіб В)	Виробник/джерело закупівлі	GlaxoSmithKline	Номер серії:	152394828
	Лікування в дослідженні																		
Найменування лікарського засобу:	Каботегравір, таблетки. 30 мг																		
Опис лікарської форми:	GSK1265744 (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий ВР 18237																		
Лікарська форма:	Таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, масою 515 мг																		
Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Таблетки по 30 мг Рівень дози: 1 таблетка																		
спосіб застосування	Застосовувати перорально																		
Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	З 240 мл води або натщесерце, або після щонайменше 10-годинного голодування (спосіб А), або після прийому їжі з високим вмістом жирів (спосіб В)																		
Виробник/джерело закупівлі	GlaxoSmithKline																		
Номер серії:	152394828																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД																		
15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати: Всі супутні препарати були переглянуті ViiV Medical Monitor і розглядалися в кожному конкретному випадку окремо. Супутній прийом ліків був</p>																		

	<p>дозволений ViiV Medical Monitor, якщо це не ставило під загрозу інтерпретацію даних, отриманих від цього суб'єкта, або безпеку суб'єкта. Ацетамінофен у дозі <math>\leq 2</math> г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Перелік дозволених методів контрацепції для жінок з репродуктивним потенціалом (FRP) див. у розділі 12.5. 1 протоколу.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Площа під кривою «концентрація-час» каботегравіру (СAB) від нульового часу (доза), екстрапольована до нескінченного часу (<math>AUC[0-\infty]</math>), площа під кривою "концентрація-час" від нульового часу (доза) до останнього часу кількісно вимірюваної концентрації у суб'єкта при всіх видах лікування (<math>AUC [0-t]</math>), максимальна спостережувана концентрація (<math>C_{max}</math>) та концентрація через 24 години після прийому дози (<math>C_{24}</math>).</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Період напіввиведення СAB з плазми (<math>t_{1/2}</math>), час затримки до спостереження концентрацій препарату у зразку матриці (<math>t_{lag}</math>), час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), відсоток <math>AUC(0-\infty)</math>, отриманий шляхом екстраполяції (<math>\%AUC_{ex}</math>), час останньої вимірюваної концентрації (<math>t_{last}</math>), уявний кліренс після перорального прийому (<math>CL/F</math>) та уявний об'єм розподілу (<math>V_z/F</math>)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки та переносимості, включали небажані явища, супутній прийом ліків, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.</p>
18. Статистичні методи	<p>Жодна формальна гіпотеза не була перевірена, а для оцінки харчового ефекту використовувався оціночний підхід.</p> <p><b>Обґрунтування розміру вибірки:</b></p> <p>На основі порівнянь препаратів СAB у дослідженні LAI116585 коефіцієнти варіації (<math>CV_w\%</math>) становили 21,6%, 21,4%, 20,7% та 21,0% для площі під кривою "концентрація-час" від часу 0, екстрапольованої до нескінченності [<math>AUC(0-\infty)</math>], площі під кривою "концентрація-час" від часу 0 до останньої вимірюваної точки часу [<math>AUC(0-t)</math>], максимальної концентрації лікарського засобу (<math>C_{max}</math>) та <math>C_{24}</math>, відповідно. <math>CV_w\%</math> від фармакокінетичних (РК) параметрів <math>AUC(0-\infty)</math>, <math>AUC(0-t)</math>, <math>C_{max}</math> та <math>C_{24}</math> у дослідженні LAI117020 та у дослідженні 201741 для лікарської форми з основною масою таблетки 500 мг становили менше 20%. Виходячи з цього, при розрахунку</p>

розміру вибірки було прийнято, що CVw% становить 22%.

При розмірі вибірки 24 суб'єкти, що включає 20 суб'єктів, які підлягають оцінці, було підраховано, що половина ширини 90% довірчого інтервалу для різниці в лікуванні за логарифмічною шкалою буде в межах 12% від точкової оцінки для AUC(0-∞), AUC(0-t), C<sub>max</sub> і C<sub>24</sub>. Якщо точкова оцінка відношення геометричних середніх дорівнює 1, то 90% довірчий інтервал становитиме приблизно (0,89, 1,13).

**Аналіз популяцій:**

- **Скринінг населення**

До цієї популяції були включені всі суб'єкти, які підписали форму згоди. Ця популяція була використана для представлення дати першого скринінгу та кількості учасників, які пройшли скринінг та були зараховані до програми.

- **Вибірка для оцінки безпеки**

Всі суб'єкти, які були включені в дослідження і отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені в Популяцію безпеки.

Ця популяція була використана для аналізу безпеки, а також для представлення та узагальнення вихідних/демографічних характеристик.

- **Фармакокінетика Концентрація в популяції**

Популяція визначення концентрації РК включала всіх учасників дослідження, у яких було проведено забір зразків плазми крові для визначення концентрації РК і які пройшли оціночні САВ-аналізи. Результати аналізу РК у зразках, відібраних у суб'єкта з блювотою, що виникла протягом 4 годин після прийому дози, не повинні розглядатися як такі, що підлягають оцінюванню.

Ця популяція була використана для складання переліку та побудови графіків залежності концентрації від часу та переліку параметрів РК.

- **Фармакокінетична характеристика популяції:**

Зведена популяція РК включала суб'єктів, які мали достовірні оцінки параметрів САВ РК за обидва періоди.

Ця популяція була використана для узагальнення та побудови графіків

концентрацій і параметрів РК, а також для статистичних порівнянь.

**Фармакокінетичні аналізи:**

Після логарифмічного перетворення  $AUC(0-\infty)$ ,  $AUC(0-t)$ ,  $C_{max}$  і  $C_{24}$  були окремо проаналізовані за допомогою моделі змішаних ефектів з фіксованими термінами впливу для лікування і періоду.

Суб'єкти розглядалися в моделі як випадковий ефект. Точкові оцінки та пов'язані з ними 90% довірчі інтервали були побудовані для відмінностей у значеннях параметрів РК для наступних порівнянь: Лікування В(тест)-А(референс). Потім точкові оцінки та пов'язані з ними 90% довірчі інтервали були перетворені для отримання точкових оцінок та 90% довірчих інтервалів для співвідношень «Лікування В/А» за оригінальною шкалою.

Для  $t_{1/2}$ ,  $V_z/F$  та уявного перорального кліренсу ( $CL/F$ ) аналогічні порівняння лікування були проведені як вторинні аналізи.

**Аналіз безпеки:**

Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних GSK (IDSL).

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

Демографічні дані			
Демографічні параметри	САВ мг натще (N=24)	САВ 30 мг + їжа з високим вмістом жиру (N=22)	Загалом N=24
Вік (років) [Середнє значення (SD)]	397 (14 69)	39,7(14,51)	39,7 (14,69)
Стать [n (%)]			
Жіноча	8(33)	8 (36)	8 (33)
Чоловіки:	16 (67)	14 (64)	16 (67)
BMI (кг/м <sup>2</sup> ) (Середнє значення (SD))	25.60 (2,629)	25 71 (2 722)	25 60 (2 629)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	173 02 (8 946)	172 78 (9 262)	173,02 (8 946)
Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	77,16 (13 532)	77,34 (14 099)	77,16 (13532)
Етнічна приналежність [n (%)]			
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	24(100)	22(100)	24 (100)
Раса [n (%)]			
Азіатського походження Центральна / Південна Азія	1(4)	1 (5)	1 (4)
Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	1(4)	1 (5)	1 (4)
Чорношкірі або афро-американці	6(25)	5 (23)	6 (25)
Білошкірі/європейського походження	16(67)	15 (68)	16 (67)

20. Результати ефективності

Резюме окремих параметрів плазми крові після прийому одноразової дози САВ РК з їжею з високим вмістом жирів та без неї							
Лікування	AUC(0-∞) <sup>3</sup> (мкг. год/мл)	C <sub>max</sub> <sup>3</sup> (мкг/мл)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (год)	C <sub>24</sub> <sup>a</sup> (мкг/мл)	t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (год)	CL/F <sup>3</sup> (л/год)	Vz/F <sup>a</sup> (л)
A: САВ 30 <sup>o</sup> мг натще (N=21)	143 [126 162] (28)	3,33 [2,95, 3,77] (27)	3,0 (10-4,0)	1,62 (1,45,1, 81) (25) <sup>o</sup>	40,6 [38,0, 43,5] (15)	0,210 [0.185,0. 239] (28)	12,3 [11,2, 13,6] (22)
B: САВ 30 <sup>o</sup> мг після їжі (N=21)	163 [144 185] (29)	3,85 [3,46, 4,28] (24)	3,0 (1,0-8,0)	1,88 [1,69, 2,10] (24)	40,6 [37,8, 43,7] (16)	0,184 [0.162,0. 209] (29)	10,8 [9,8, 11,9] (21)

AUC(0-∞), C<sub>max</sub> та C<sub>24</sub> у плазмі крові після прийому разової дози 30 мг таблеток з їжею з високим вмістом жиру збільшувалися на 14%-17% порівняно з прийомом

	натщесерце. САВ CL/F та Vz/F знижувалися на 13% внаслідок більшої біодоступності при одночасному застосуванні з їжею. На видиму кінцеву фазу t1/2 не впливало одночасне застосування з їжею з високим вмістом жиру.
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті, серйозних побічних явищ (СПЯ) та побічних реакцій (ПР), що призвели до відміни досліджуваного препарату або виведення з дослідження жодного суб'єкта. Жодна з ПР не розглядалася як пов'язана з досліджуваним препаратом. У 2 суб'єктів було зареєстровано 2 лабораторні відхилення 2-го або 3-го ступеня, що виникли під час лікування, жодне з яких не вважалось клінічно значущим. Під час дослідження не було зареєстровано жодних клінічно значущих відхилень від норми показників життєдіяльності або ЕКГ. Жодне з клініко-лабораторних відхилень, відхилень на ЕКГ та показників життєдіяльності не було зареєстровано як ПР.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час дослідження не було виявлено жодного нового сигналу безпеки. Під час дослідження не було зафіксовано жодних СПЯ або ПР, пов'язаних з прийомом препарату. Під час дослідження не було зареєстровано жодних лабораторних, ЕКГ або життєво важливих відхилень від норми, які б свідчили про ПР.</li> <li>• AUC(0-∞), Cmax та C24 у плазмі крові після прийому разової дози 30 мг таблеток з їжею з високим вмістом жиру збільшувалися на 14-17% порівняно з прийомом натщесерце.</li> <li>• САВ CL/F та Vz/F знижувалися на 13% внаслідок більшої біодоступності при одночасному застосуванні з високожирним шротом. На видиму кінцеву фазу t1/2 не впливало одночасне застосування з їжею з високим вмістом жиру.</li> <li>• Пероральні САВ можна приймати незалежно від жирності та калорійності їжі.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

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

**Переклад виконав:**

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

**Clinical Trial Report - 14**  
**Study ID-ITZ111451**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled, Single and Repeat Dose Escalation First Time in Human Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1265744 in Healthy Male and Female Subjects and Subjects Infected with HIV, Study ITZ111451
6. Phase of clinical trial	Phase 1/2a
7. Period of clinical trial	Part A: from [13February2008] – [14April2008] Part B: from [25February2008] – [13July2008] Part C: from [23September2008] – [18November2008]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	<b>Part A:</b> planned: 18 actual: 18 <b>Part B:</b> planned: 30 actual: 30



	<p><b>Part C:</b> planned: 11 actual: 11</p>
<p>10. Main purpose and secondary objectives of CT</p>	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GSK1265744 following single and repeat oral administration in healthy subjects.</li> <li>• To investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, antiviral activity of GSK1265744 during 10-day monotherapy in HIV-infected adults at the highest tolerated exposure in healthy subjects.</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To estimate GSK1265744 accumulation and time invariance and assess attainment of steady state following repeat administration.</li> <li>• To examine dose proportionality of GSK1265744 pharmacokinetic parameters following single and repeat administration.</li> <li>• To explore concentration-effect relationships for various safety parameters, if appropriate.</li> <li>• To assess the development of viral resistance (genotypic and phenotypic) over 10 days and correlate with viral response, if appropriate.</li> <li>• To assess the immunologic effect of GSK1256744 vs. placebo administered orally over 10 days in HIV-1 infected subjects.</li> </ul>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This was a Phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, single and repeat dose escalation study of GSK1265744 in healthy subjects and a single repeat dose cohort in HIV-1 infected subjects.</p> <p>Subjects and all site personnel, with the exception of the study pharmacist or designee, were blinded to subject randomization throughout the study. For Parts A and B, the GSK study team was assessing data on a real-time basis while making dosing escalation decisions, the team was unblinded to accurately review the safety,</p>

tolerability and PK data after each dosing period. The GSK study team did not reveal the treatment assignments to the site personnel or subjects. For Part C, the treatment for subjects was unblinded on Day 11 so that subjects receiving placebo had the option to decline OT.

Decisions regarding replacement of subjects prematurely discontinued from study drug in any cohort were made by the Investigator and the GSK medical monitor on a case-by-case basis. Study design is provided in the following table.

GSK1265744 FTIH Study Design									
Week <sup>1</sup>	Part A: Single Dose Healthy subjects			Part B: QD x 14 Day Repeat Dose Healthy subjects			Part C: QD x 10 Day Repeat Dose HIV-1 infected subjects		
	Cohort	N Active/ Placebo	Dose <sup>2</sup> (mg)	Cohort	N <sup>1</sup> Active/ Placebo	Dose <sup>2</sup> (mg)	Cohort	N Active/ Placebo	Dose <sup>2</sup> (mg)
1	A	7/2	50						
2	B	7/2	5						
3	A	7/2	10						
4	B	7/2	25						
5									
6									
7									
8									
9				C	8/2	5			
10									
11									
12				D	8/2	10			
13									
14									
15				E	8/2	25			
16									
17									
18									
19									
20									
21							F	6/2	30 <sup>1</sup>

1. Dose escalations were planned to run in successive weeks; however, each subsequent dose escalation commenced only when plasma GSK1265744 PK and safety data from at least five active subjects had been reviewed.
2. Illustration of projected doses. The planned doses may have been changed, switched, or cancelled based upon PK and safety from the preceding cohorts. Escalations did not exceed 2-3-fold, except in the case of undetectable concentrations following the first dose (dose levels may have been skipped if C<sub>24</sub> < 30ng/mL), up to 100mg. At 100mg or above, dose escalations did not exceed 2-fold.
3. Sample size may have been increased after examination of data from the first 9 subjects.
4. Optimized therapy (OT) was administered for 14 days starting on Day 14 (± 1 day).

**Part A: Single Dose.** Part A of the study investigated single escalating doses of GSK1265744. Approximately 18 healthy subjects were planned to be enrolled using an alternating panel of 2 cohorts (9 subjects per cohort). In each of the 2 single dose cohorts, 7 out of the 9 subjects were randomized to active dose and 2 out of the 9 subjects were randomized to placebo. Subjects randomized to placebo received

placebo on all dosing occasions.

The projected single escalating doses of GSK1265744 ranged from a starting dose of 50 mg to a maximum dose of 800 mg. Doses were escalated in a sequential fashion, contingent on the safety and pharmacokinetics profile of previous doses. Dose escalations progressed with modifications based on the actual human PK and safety data from the preceding cohorts. Safety, tolerability, and PK data from a minimum of five subjects receiving active GSK1265744 in the preceding cohort were evaluated prior to dose escalation. Data acquired following dosing in the first dose (50 mg) revealed higher than expected exposures of GSK1265744, thus planned doses were modified to allow for lower doses after the 50 mg dose. The next dose that was administered was 5 mg, followed by 10 mg and 25 mg.

**Part B: Repeat Dose with Healthy Subjects.** The repeat dose escalation component (Part B) was initiated based on the evaluation of preliminary safety, tolerability and PK profile in at least four single dose levels in Part A. Approximately 30 healthy subjects were planned to be enrolled using a sequential panel of 3 cohorts (10 subjects per cohort). Cohorts were comprised of 8 active/2placebo.

**Part C: Repeat Dose with HIV-1 Infected Subjects.** The repeat dose HIV-1 infected cohort (Part C) was initiated based on the evaluation of preliminary safety, tolerability and PK profile in all single dose levels in Part A and all repeat dose levels in Part B. Up to 12 HIV-1 infected subjects were planned to be enrolled to achieve approximately 8 evaluable subjects (6 active/2placebo) in one cohort. Based on Investigator site facilities, Part C may have been conducted on an in-patient or an out-patient basis.

After completion of dosing with GSK1265744, optimized therapy (OT), 3 active, marketed antiretroviral medications were administered to subjects receiving GSK1265744 for a minimum of 14 days. The treatment for subjects was unblinded on Day 11 so that subjects receiving placebo had the option to decline OT.

12. Main inclusion criteria

*Parts A and B:* Healthy male and female subjects between 18 and 55 years of age, with a body weight  $\geq 50$  kg (110 lbs.) for men and  $\geq 45$  kg (99 lbs) for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m<sup>2</sup> (inclusive).

	<p><i>Part C:</i> HIV-infected cohort only: CD4+ cell count <math>\geq 200</math> cells/mm<sup>3</sup> and plasma HIV-1 RNA <math>\geq 5000</math> copies/mL, no current antiretroviral therapy and had not received any antiretroviral therapy in the 12 weeks prior to first dose, and adequate treatment options to construct highly active antiretroviral therapy (HAART) with at least 3 active antiretrovirals for future treatment, based on review and agreement by the Investigator and the GSK Medical Monitor.</p>			
<p>13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength</p>	<p><b>Drug</b></p>	<p><b>Dose/Form/Route</b></p>	<p><b>Frequency/Duration</b></p>	<p><b>Batch Number</b></p>
	<p>GSK1265744</p>	<p>5, 10, 25, 50 mg/ suspension/ oral 5, 10, 25 mg/ suspension/oral</p>	<p>Single Dose Repeat Doses, QD, for 14 days</p>	<p>071146685</p>
	<p>GSK1265744</p>	<p>6 × 5 mg / tablet / oral</p>	<p>Repeat Doses, QD, for 10 days</p>	<p>081161578</p>
<p>14. Reference product, dose, mode of administration and strength</p>	<p><b>Drug</b></p>	<p><b>Dose/Form/Route</b></p>	<p><b>Frequency/Duration</b></p>	<p><b>Batch Number</b></p>
	<p>Placebo</p>	<p>5, 10, 25, 50 mg/ suspension/ oral 5, 10, 25 mg/suspension/oral</p>	<p>Single Dose Repeat Doses, QD, for 14 days</p>	<p>071147501</p>
	<p>Placebo</p>	<p>6 × 5 mg / tablet / oral</p>	<p>Repeat Doses, QD, for 10 days</p>	<p>081169258</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Permitted medications: Acetaminophen, at doses of <math>\leq 2</math> grams/day, was permitted. Other concomitant medication may have been considered on a case by case basis by the GSK Medical Monitor.</p>			
<p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p>	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GSK1265744 pharmacokinetic parameters following single dose administration: area under the plasma concentration curve (AUC(0-<math>\infty</math>), AUC(0-t)), maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), time to maximum observed concentration (t<sub>max</sub>), observed concentration at 24h post-dose (C<sub>24</sub>), terminal half-life (t<sub>1/2</sub>), and following repeat administration: AUC(0-<math>\tau</math>), concentration at end of dosing interval (C<sub><math>\tau</math></sub>), C<sub>max</sub>, minimum observed concentration (C<sub>min</sub>), t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> on Day 14 (healthy subjects) or Day 10 (HIV-infected subjects), and in HIV-infected subjects.</li> </ul>			

- Change from baseline in plasma HIV-1 ribonucleic acid (RNA) on Day 11.

**Secondary:**

- Day 14 GSK1265744 AUC(0- $\tau$ ) compared to AUC(0-24) on Day 1 to estimate accumulation ratio (R) and GSK1265744 AUC(0- $\tau$ ) on Day 14 compared to AUC(0- $\infty$ ) on Day 1 to evaluate time invariance following repeat administration of GSK1265744.
- Pre-morning dose concentrations ( $C_{\tau}$ ) on Day 2 through 13 to assess the achievement of steady state of GSK1265744 following repeat administration in healthy subjects, GSK1265744 PK parameters: AUC(0- $\infty$ ), AUC(0-t),  $C_{max}$ , and C24 (concentration at 24 h post-dose) following single dose administration and AUC(0- $\tau$ ),  $C_{\tau}$ ,  $C_{min}$ , and  $C_{max}$  following repeat administration at different doses for the assessment of dose proportionality.
- Plasma HIV-1 RNA change from baseline in HIV cohort, plasma HIV-1 RNA change from baseline to nadir (maximum change) in HIV cohort, plasma HIV-1 RNA rate of decline (slope) over 11 days in HIV cohort, and to assess the development of genotypic viral resistance, if appropriate, in HIV cohort.

17. Criteria for evaluation safety

The primary safety endpoints of this study were GSK1265744 safety parameters, adverse events (AEs), absolute values and changes over time of hematology, clinical chemistry, urinalysis, vital signs (blood pressure (BP) and heart rate), electrocardiogram (ECG) intervals, ECG rhythm and telemetry.

18. Statistical methods

For subjects in each active treatment group the following pharmacokinetic parameters were determined from the plasma concentration-time data for GSK1265744.

Part/Day	Plasma GSK1265744 PK Parameters Calculated
Part A	AUC(0- $\infty$ ), AUC(0-t), $C_{max}$ , $t_{max}$ , $C_t$ , C24, $t_{1/2}$ , $t_{lag}$ , and CL/F
Part B/Day 1 Part C/Day 1	AUC(0-t), AUC(0-24), $C_{max}$ , $t_{max}$ , C24, $t_{1/2}$ , $t_{lag}$ , and CL/F
Part B/Day 14 Part C/Day 10	AUC(0- $\tau$ ), $C_{\tau}$ , $C_{max}$ , $C_{min}$ , $t_{max}$ , $t_{lag}$ , $t_{1/2}$ , and CL/F

**Dose Proportionality:** Part A and Part B: Dose proportionality of GSK1265744 PK

parameters was assessed following single dose administration (AUC(0-t), AUC(0-∞), AUC(0-24), C<sub>max</sub> and C<sub>24</sub>) and repeat dose administration (AUC(0-τ) C<sub>max</sub>, C<sub>τ</sub>, and C<sub>min</sub>) using the power model. The power model was fitted by restricted maximum likelihood (REML) using SAS Proc Mixed. For Part A of the study, both the intercept and slope were fitted as random effects first. For Part B of the study, only a fixed effects power model was considered. The mean slope was estimated from the power model and the corresponding 90% confidence interval calculated. Intra-subject CV% calculated from the model was presented in the table.

**Accumulation Ratio Analysis: Parts B and C:** An analysis of variance (ANOVA) with a random effect term for subject and fixed effect terms for day was performed by dose on the log<sub>e</sub>-transformed AUC. Day was treated as a class variable in the model. The accumulation ratio of GSK1265744 was estimated by calculating the ratio of the geometric least squares (GLS) means of PK parameters on Day 14 of Part B or Day 10 of Part C to those on Day 1 and the corresponding 90% CI for each dose.

**Time Invariance: Parts B and C:** An ANOVA with terms for subject as a random effect and day as a fixed effect was performed by dose on the log<sub>e</sub>-transformed AUC. Day was treated as a class variable in the model. The time invariance of GSK1265744 was assessed by calculating the ratio of the GLS means of AUC(0-τ) on Day 14 of Part B or Day 10 of Part C to AUC(0-∞) on Day 1 and the corresponding 90% CI for each dose. AUC(0-∞) on Day 1 were considered as the reference phase in the analysis and AUC(0-τ) on Day 14 or Day 10 as test phase.

**Steady State Assessment: Parts B and C:** Plasma GSK1265744 pre-dose C<sub>τ</sub> values obtained on Days 10-14 of Part B or Days 7-11 of Part C of the study were plotted versus day by treatment (dose). An ANOVA with terms for subject as a random effect and day as a fixed effect was performed by dose on the log<sub>e</sub>-transformed C<sub>τ</sub>. Day was treated as a continuous variable in the model. Achievement of plasma GSK1265744 steady state was assessed by visual inspection of plots and calculating the point estimate and 90% CI of the slope of the linear regression of Days 10 to 14 of Part B or Days 7-11 of Part C of pre-dose C<sub>τ</sub> versus Day by dose group. To claim that steady state was reached, the pre-dose concentration slope estimate was close to zero

and the 90% CI for the slope estimate included zero.

**Pharmacogenetic, Viral Genotyping and Phenotyping Analyses.** The viral genotypic/phenotypic data were listed and descriptive summaries provided.

**Efficacy Analyses.** The primary efficacy analysis was plasma HIV-1 RNA change from baseline to Day 11, which was summarized by treatment. Change from baseline of plasma HIV-1 RNA to Day 11 was compared between active treatment and placebo using analysis of covariance (ANCOVA), with treatment fitted as a fixed effect, and baseline plasma HIV-1 RNA as a covariate. The corresponding point estimates and two-sided 95% CIs of the differences and p-values were presented.

The secondary efficacy analysis was plasma HIV-1 RNA change from baseline, which was calculated for each subject on each post-baseline visit, where data were nonmissing. Plasma HIV-1 RNA change from baseline to the on treatment (between Day 1-14) nadir (maximum change) was calculated for each subject and summarized by treatment. Change from baseline of plasma HIV-1 RNA to the on-treatment nadir was compared between active treatment and placebo using ANCOVA, with treatment fitted as a fixed effect, and baseline plasma HIV-1 RNA as a covariate. The corresponding point and 2-sided 95% CI estimates of the differences and t-test p-values were presented.

Plasma HIV-1 RNA change from baseline between Day 1 and Day 11 was fitted in a mixed-effects linear model by treatment, with baseline plasma HIV-1 RNA and day fitted as fixed effects and subject fitted as a random effect. Estimated mean rate of decline (i.e., slope of day) with corresponding 90% CI was provided for each treatment.

The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL and proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA change from baseline >1.7 log<sub>10</sub> copies/mL decrease were summarized by treatment and visit.

Lymphocyte subsets data (total lymphocyte counts, percentage, CD4+ cell counts, and CD8+ cell counts) were listed by treatment, subject, and visit and summarized by



treatment and visit along with change from baseline.

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

Summary of Demographic Characteristics for Part A for ITZ111451

Demographics	SD 5mg (N=7)	SD 10mg (N=7)	SD 25mg (N=7)	SD 50 mg (N=7)	Placebo (N=4)	Overall (N=18)
Age in Years, Median (Min, Max)	25.0 (19, 40)	42.0 (18, 54)	25.0 (19, 40)	42.0 (18, 54)	26.0 (22, 29)	28.0 (18, 54)
Sex, n (%)						
Female:	0	2 (29%)	0	2 (29%)	0	2 (11%)
Male:	7 (100%)	5 (71%)	7 (100%)	5 (71%)	4 (100%)	16 (89%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Median (Min, Max)	23.60 (21.3, 28.7)	23.09 (21.6, 28.2)	23.60 (21.3, 28.7)	23.09 (21.6, 28.2)	25.20 (22.8, 27.9)	23.61 (21.3, 28.7)
Height (cm), Median (Min, Max)	179.00 (176.0, 192.0)	174.00 (164.0, 179.0)	179.00 (176.0, 192.0)	174.00 (164.0, 179.0)	179.00 (176.0, 183.0)	177.50 (164.0, 192.0)
Weight (kg), Median (Min, Max)	78.30 (67.9, 101.2)	69.90 (64.5, 81.4)	78.30 (67.9, 101.2)	69.90 (64.5, 81.4)	82.75 (70.7, 88.7)	76.75 (64.5, 101.2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino:	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino:	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	18 (100%)
Race, n (%)						
African American/African Heritage	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1 (25%)	2 (11%)
Asian – South East Asian Heritage	0	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1 (6%)
White – White/Caucasian/European Heritage	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	3 (75%)	15 (83%)

SD 5mg=5mg Suspension QD X 1 Day  
SD 10mg=10mg Suspension QD X 1 Day  
SD 25mg=25mg Suspension QD X 1 Day  
SD 50mg=50mg Suspension QD X 1 Day

Summary of Demographic Characteristics for Part B (Healthy Subjects) for ITZ111451

Demographics	GSK1265744 RD 5mg (N=8)	GSK1265744 RD 10mg (N=8)	GSK1265744 RD 25mg (N=8)	Placebo (N=6)	Overall Part B (N=30)
Age in Years, Median (Min, Max)	28.0 (21, 48)	25.5 (19, 46)	25.0 (21, 38)	28.0 (19, 43)	25.5 (19, 48)
Sex, n (%)					
Female:	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Male:	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	29 (97%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Median (Min, Max)	23.65 (19.9, 29.1)	23.32 (20.5, 28.3)	23.83 (21.5, 26.9)	24.10 (22.8, 28.6)	23.97 (19.9, 29.1)
Height (cm), Median (Min, Max)	177.50 (166.0, 182.0)	182.50 (166.0, 189.0)	175.50 (171.0, 192.0)	178.00 (170.0, 183.0)	177.50 (166.0, 192.0)
Weight (kg), Median (Min, Max)	75.85 (63.5, 93.3)	71.65 (61.0, 97.8)	75.45 (65.9, 98.6)	77.35 (71.7, 91.6)	75.50 (61.0, 98.6)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino:	1 (13%)	0	0	1 (17%)	2 (7%)
Not Hispanic or Latino:	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (83%)	28 (93%)
Race, n (%)					
African American/African Heritage	0	2 (25%)	3 (38%)	0	5 (17%)
White – White/Caucasian/ European Heritage	7 (88%)	6 (75%)	5 (63%)	6 (100%)	24 (80%)
Mixed Race	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)

RD 5mg=5mg Suspension QD X 14 Day  
RD 10mg=10mg Suspension QD X 14 Day  
RD 25mg=25mg Suspension QD X 14 Day

Summary of Demographic Characteristics for Part C (HIV-infected Subjects) for ITZ111451

	Demographics	GSK1265744 30mg (N=8)	Placebo (N=3)	Overall Part C (N=11)
		Age in Years, Median (Min, Max)	41.5 (27, 51)	48.0 (30, 49)
	Sex, n (%)			
	Female:	0	0	0
	Male:	8 (100%)	3 (100%)	11 (100%)
	BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Median (Min, Max)	25.83 (23.7, 29.4)	28.43 (26.4, 30.7)	26.36 (23.7, 30.7)
	Height (cm), Median (Min, Max)	176.00 (161.0, 185.0)	180.00 (173.0, 185.0)	177.00 (161.0, 185.0)
	Weight (kg), Median (Min, Max)	80.15 (75.0, 92.1)	97.30 (78.9, 99.5)	82.30 (75.0, 99.5)
	Ethnicity, n (%)			
	Hispanic or Latino:	3 (38%)	0	3 (27%)
	Not Hispanic or Latino:	5 (63%)	3 (100%)	8 (73%)
	Race, n (%)			
	African American/African Heritage	0	0	0
	White – White/Caucasian/ European Heritage	8 (100%)	3 (100%)	11 (100%)
	Mixed Race	0	0	0
20. Efficacy/PK results	<b>Pharmacokinetics:</b> GSK1265744 plasma PK parameters following single and repeat dose administration are summarized in the tables below. Half-life was not estimated for Part A.			

**Summary of Selected Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Administration (Part A, Solution)<sup>1</sup>**

Treatment	AUC(0-t) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>24</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (h)	Clast <sup>3</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
5mg (n=7)	26.6 [23.4, 30.1] (14)	1.15 [0.99, 1.33] (16)	0.42 [0.37, 0.48] (13)	0.50 (0.50-1.00)	0.16 [0.13, 0.18] (18)
10mg (n=7)	51.7 [42.4, 63.0] (22)	2.15 [1.84, 2.51] (17)	0.83 [0.68, 1.02] (22)	1.00 (0.50-1.50)	0.32 [0.23, 0.45] (38)
25mg (n=7)	117 [104, 132] (13)	4.38 [3.54, 5.41] (23)	1.93 [1.67, 2.23] (16)	1.50 (0.50-3.00)	0.74 [0.61, 0.90] (21)
50mg (n=7)	231 [170, 313] (34)	8.57 [6.89, 10.7] (24)	3.82 [2.81, 5.18] (34)	1.50 (0.50-3.00)	1.48 [0.94, 2.35] (53)

1. geometric mean [95%CI] (CVb%)
2. median (range)
3. Clast occurred at 72 hours post dose for all subjects at all doses.

**Summary of Selected Day 14 Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Repeat Dose Administration to Healthy Subjects (Part B, Solution)<sup>1</sup>**

Treatment	AUC(0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub><math>\tau</math></sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>min</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (h)	Accum Ratio (AUC) <sup>3</sup>
5mg (n=8)	32.5 [28.6, 37.0] (16)	2.08 [1.78, 2.42] (19)	1.06 [0.90, 1.25] (20)	0.99 [0.83, 1.18] (21)	0.63 (0.25-1.50)	2.38 [2.21, 2.57] (9)
10mg (n=8)	69.2 [59.6, 80.3] (18)	4.29 [3.80, 4.84] (15)	2.39 [1.98, 2.88] (23)	2.04 [1.71, 2.45] (22)	0.88 (0.50-1.50)	2.52 [2.28, 2.78] (12)
25mg (n=8)	160 [136, 188] (20)	9.47 [8.12, 11.1] (19)	5.40 [4.51, 6.47] (22)	5.22 [4.36, 6.24] (22)	1.25 (0.50-4.00)	2.51 [2.17, 2.92] (18)

1. geometric mean [95%CI] (CVb%)
2. median (range)
3. Accumulation ratio= Day 14 AUC(0-24)/Day 1 AUC(0-24)

**Summary of Selected Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Single and Repeat Dose Administration to HIV-infected Subjects (Part C, Tablet formulation)<sup>1</sup>**

Treatment Day	AUC(0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>24</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>1</sup> (h)	C <sub>min</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	Accum Ratio <sup>3</sup>
Day 1 (n=8)	41.5 [31.2, 55.0] (35)	2.84 [2.18, 3.70] (32)	1.25 [0.91, 1.72] (39)	1.50 (1.00-3.00)	—	—	—
Day 10 (n=8)	104 [82.9, 131] (28)	6.37 [5.26, 7.72] (23)	3.28 [2.46, 4.38] (36)	2.50 (1.00-4.00)	2.85 [2.15, 3.78] (35)	31.5 [26.3, 37.7] (22)	2.51 [2.21, 2.86] (15)

1. geometric mean [95%CI](CV%)
2. median (range)
3. Accumulation ratio= Day 10 AUC(0-24)/Day 1 AUC(0-24)

**Summary of Dose Proportionality of GSK1265744 Steady State PK Parameters Following Single and Repeat Dose Administration (Parts A and B, Solution)**

Plasma GSK1265744 PK Parameter	Slope [90% CI]		
	SD, Part A <sup>1</sup>	Day 1, Part B <sup>1</sup>	Day 14, Part B <sup>2</sup>
AUC(0-t) or AUC(0- $\tau$ )	0.926 [0.885, 0.968]	0.954 [0.898, 1.010]	0.986 [0.892, 1.080]
C <sub>max</sub>	0.847 [0.801, 0.894]	0.864 [0.795, 0.932]	0.938 [0.847, 1.030]
C <sub>24</sub> or C <sub><math>\tau</math></sub>	0.944 [0.901, 0.988]	0.989 [0.932, 1.046]	1.006 [0.892, 1.120]
C <sub>min</sub>	NA	NA	1.033 [0.923, 1.143]

1. AUC(0-t) and C<sub>24</sub>
2. AUC(0- $\tau$ ) and C <sub>$\tau$</sub>

GSK1265744 PK exposure increased less than proportionally to dose following single dose (5 to 50 mg) administration in Part A and increased proportionally to dose following repeat dose (5 to 25 mg) administration in Part B.

GSK1265744 plasma concentrations reached steady state by 12 days of repeat administration. The accumulation ratio based on AUC(0- $\tau$ ) ranged from 2.38 to 2.52 across dose levels. Assuming time-invariant PK, the effective half-life is estimated to be 30.5-33 h.

**Summary of GSK1265744 Accumulation Assessments following Repeat Dose Administration in Healthy Subjects (Part B, Solution) and HIV infected Subjects (Part C, Tablet formulation)**

Plasma GSK1265744 PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]			
	Part B			Part C
	5mg	10mg	25mg	30mg
AUC(0-24)	2.38 [2.24, 2.53]	2.52 [2.32, 2.73]	2.52 [2.23, 2.83]	2.51 [2.27, 2.78]
C <sub>max</sub>	1.78 [1.64, 1.92]	1.86 [1.71, 2.04]	2.00 [1.78, 2.25]	2.24 [1.99, 2.53]
C <sub>τ</sub>	2.58 [2.35, 2.83]	2.84 [2.58, 3.13]	2.67 [2.33, 3.07]	2.62 [2.35, 2.93]

Following 14-day repeat dose administration of GSK1265744 in healthy subjects, the mean accumulation ratios for AUC(0- $\tau$ ), C<sub>max</sub>, and C<sub>τ</sub> were estimated to be 2.38-2.52, 1.78-2.00, and 2.41-2.63, respectively, across dose levels. GSK1265744 accumulation ratios following administration of GSK1265744 tablet formulation for 10 days to HIV infected subjects were similar to those determined following 14-days repeat administration of solution formulation to healthy subjects. Since Day 1 AUC(0- $\infty$ ) could not be estimated in either Part B or C, time invariance was not evaluated. However, assuming time invariant PK, the accumulation ratio for AUC(0-24) should equal  $1/(1-e^{-k\tau})$ , where k is the elimination rate constant and  $\tau$  is the dosing interval. For accumulation ratios of 2.38-2.52 and a dosing interval of 24h, the elimination rate constant is estimated to be 0.0211-0.0227 h<sup>-1</sup>, and the corresponding effective half-life is estimated to be 30.5-33h.

GSK1265744 steady state was reached by Day 12 for all doses in Part B. GSK1265744 steady state was achieved by Day 7 following repeat administration of 30mg (6x 5mg tablets) in HIV infected subjects in Part C.

**Viral Genotyping and Phenotyping:** Six of the 11 subjects had genotype and phenotype available for both Day 1 and Day 11. While differences were observed between Day 1 and Day 11 genotypes in four of the six subjects, the variation in phenotype was remarkably small. The lack of a substantial increase in GSK1265744

or raltegravir IC50 between Day 1 and Day 11 is reflective of the mutations observed. In no case was a mutation associated with clinical resistance to raltegravir or elvitegravir selected in subjects receiving GSK1265744. In addition, none of the treatment emergent mutations were associated with *in vitro* resistance to GSK1265744. Raltegravir IC50s were approximately 10-fold higher than GSK1265744 IC50s.

**Efficacy: Virology and Immunology:** There was a statistically significant difference in plasma HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> copies/mL) from baseline to Day 11 for subjects treated with GSK1265744 30 mg compared to subjects who received placebo (p<0.001). Median decrease in plasma HIV-1 RNA from baseline to Day 11 for the GSK1265744 30 mg group was 2.548 log<sub>10</sub> copies/mL compared to 0.273 log<sub>10</sub> copies/mL for the placebo group.

Summary of Plasma HIV-1 RNA Change from Baseline for Part C of ITZ111451						
Parameter	Treatment	Mean (SD)	Median (Range)	Treatment versus Placebo <sup>1</sup>		
				LS Mean	Difference (95% CI)	p-value
Plasma HIV-1 RNA Change from Baseline to Day 11 (log <sub>10</sub> copies/mL)	GSK1265744 30mg (N=8)	-2.344 (0.6491)	-2.548 (-2.97, -0.99)	-2.549	-2.865 (-3.249, -2.480)	<0.001
	Placebo (N=3)	-0.232 (0.2247)	-0.273 (-0.43, 0.01)	0.315	—	—
Plasma HIV-1 RNA Change from Baseline to Nadir (log <sub>10</sub> copies/mL)	GSK1265744 30mg (N=8)	-2.449 (0.6739)	-2.727 (-2.97 -0.99)	-2.675	-2.852 (-2.925, -2.779)	<0.001
	Placebo (N=3)	-0.427 (0.2600)	-0.397 (-0.70, -0.18)	0.177	—	—

1. ANCOVA with treatment as fixed effect and baseline HIV-1 RNA as covariate.

The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA less than 50 copies/mL was 75% at Day 14 for subjects receiving GSK1265744 30 mg. It should be noted that subjects received antiretroviral therapy with at least three active agents out to Day 28. This response was maintained for 5 of 8 subjects (63%) at follow-up. No subjects in the placebo group achieved plasma HIV-1 RNA less than 50 copies/mL.

	<p>The proportion of subjects receiving GSK1265744 with plasma HIV-1 RNA decreases greater than 1.7 log<sub>10</sub> copies/mL was 7 of 8 subjects (88%) on Days 9 through 14 on GSK1265744 alone and on optimized therapy through follow-up. No subjects in the placebo group achieved plasma HIV-1 RNA decreases greater than 1.7 log<sub>10</sub> copies/mL.</p> <p>Changes in lymphocyte subsets (CD4+ and CD8+ cells and CD4+/CD8+ ratios) were variable with no consistent trends.</p>
21. Safety results	<p>GSK1265744, administered as a solution at doses of 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg in single doses, and in repeat doses of 5 mg, 10 mg, and 25 mg, was well tolerated in healthy subjects. GSK1265744 30 mg was also well tolerated in HIV-infected subjects. No deaths or SAEs were reported during this study. No Grade 3 or 4 AEs were reported during Parts A, B, or C.</p> <p>The most frequently reported AE during Part A was application site erythema (related to ECG patches), reported by one subject receiving GSK1265744 25mg, and three subjects receiving GSK1265744 50 mg. No drug-related AEs were reported during Part A.</p>



**Summary of All Adverse Events in Part A of ITZ111451**

Adverse Events	SD 5mg (N=7)	SD 10mg (N=7)	SD 25mg (N=7)	SD 50 mg (N=7)	Placebo (N=4)
Any AE, n (%)	1 (14%)	0	3 (43%)	5 (71%)	1 (25%)
Application site erythema	0	0	1 (14%)	3 (43%)	0
Injection site discharge	1 (14%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	1 (14%)	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (14%)	0	0
Arthralgia	0	0	1 (14%)	0	0
Erythema	0	0	0	1 (14%)	0
Rash	0	0	0	1 (14%)	0
Ecchymosis	0	0	0	1 (14%)	0
Mouth injury	0	0	0	1 (14%)	0
Cough	0	0	0	1 (14%)	0
Nasal congestion	0	0	0	1 (14%)	0
Swelling face	0	0	0	0	1 (25%)
Gingival swelling	0	0	0	0	1 (25%)
Toothache	0	0	0	0	1 (25%)

SD 5mg=5mg Suspension QD X 1 Day  
SD 10mg=10mg Suspension QD X 1 Day  
SD 25mg=25mg Suspension QD X 1 Day  
SD 50 mg=50 mg Suspension QD X 1 Day

The most commonly reported AEs during Part B were headache (4 subjects; 13%), application site erythema at ECG patch sites (4 subjects; 13%), erythema [at an antecubital site] (2 subjects; 7%), and pain in extremity (2 subjects; 7%). The most commonly reported drug-related AE during Part B was headache (4 subjects; 13%).

**Summary of All Adverse Events and Drug-Related Adverse Events  
in Part B of ITZ111451**

	GSK1265744				
Most Frequent Adverse Events	RD 5mg (N=8)	RD 10mg (N=8)	RD 25mg (N=8)	Placebo (N=6)	Overall Part B (N=30)
Any AE, n (%)	5 (63%)	3 (38%)	2 (25%)	3 (50%)	13 (43%)
Headache	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (33%)	4 (13%)
Application site erythema	2 (25%)	2 (25%)	0	0	4 (13%)
Erythema	0	2 (25%)	0	0	2 (7%)
Pain in extremity	1 (13%)	1 (13%)	0	0	2 (7%)
Application site pruritus	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Fatigue	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Somnolence	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Rash papular	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Excoriation	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Abnormal dreams	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Cough	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Respiratory tract congestion	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Thrombophlebitis	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Dry mouth	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Oral mucosal exfoliation	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Ventricular extrasystoles	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Streptococcal pharyngitis	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Abdominal discomfort	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)
Sunburn	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)
Drug-Related Adverse Events	RD 5mg (N=8)	RD 10mg (N=8)	RD 25mg (N=8)	Placebo (N=6)	Overall Part B (N=30)
Any Drug-Related AE, n (%)	3 (38%)	0	1 (13%)	2 (33%)	6 (20%)
Headache	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (33%)	4 (13%)
Somnolence	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Fatigue	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Pain in extremity	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Abnormal dreams	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Ventricular extrasystoles	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Abdominal discomfort	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)

RD 5mg=5mg Suspension QD X 14 Days  
RD 10mg=10mg Suspension QD X 14 Days  
RD 25mg=25mg Suspension QD X 14 Days

The most commonly reported AEs during Part C were dizziness (3 subjects; 27%), headache (2 subjects; 18%), and dyspepsia (2 subjects; 18%). The most commonly reported drug-related AEs during Part C were dizziness (2 subjects; 18%) and dyspepsia (2 subjects; 18%). The AEs shown in Part C included those in subjects who were also received OT.

Summary of All Adverse Events and Drug-Related Adverse Events in Part C of ITZ111451				
Most Frequent Adverse Events	GSK1265744 30mg (N=8)	Placebo (N=3)	OT (N=8)	Overall Part C (N=11)
Any AE, n (%)	2 (25%)	2 (67%)	4 (50%)	6 (55%)
Dizziness	1 (13%)	0	2 (25%)	3 (27%)
Headache	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (18%)
Dyspepsia	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (18%)
Fatigue	1 (13%)	0	0	1 (9%)
Somnolence	0	0	1 (13%)	1 (9%)
Abnormal dreams	0	0	1 (13%)	1 (9%)
Hot flush	0	0	1 (13%)	1 (9%)
Jaundice	0	0	1 (13%)	1 (9%)
Diarrhea	0	1 (33%)	0	1 (9%)
Neck pain	0	1 (33%)	0	1 (9%)
Drug-Related Adverse Events	GSK1265744 30mg (N=8)	Placebo (N=3)	OT (N=8)	Overall Part C (N=11)
Any Drug-Related AE, n (%)	2 (25%)	1 (33%)	1 (13%)	3 (27%)
Dizziness	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (18%)
Dyspepsia	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (18%)
Headache	1 (13%)	0	0	1 (9%)
Fatigue	1 (13%)	0	0	1 (9%)
Diarrhea	0	1 (33%)	0	1 (9%)

When AEs were combined for all parts of the study, the most frequently reported AEs were application site erythema (8 subjects; 14%), headache (6 subjects; 10%), dizziness (3 subjects 5%), and erythema [due to razor burn and at antecubital sites] (3 subjects; 5%). When drug-related AEs were combined for all parts of the study, the most frequently reported drug-related AE was headache (5 subjects; 8%). The AEs

shown in Part C included those in subjects who also received OT.

Summary of Most Frequently Reported Adverse Events and Drug-Related Adverse Events (At Least Two Subjects Overall) in Parts A, B, and C Combined in ITZ111451								
Adverse Events	SD Active (N=14)	SD Placebo (N=4)	RD Active (N=24)	RD Placebo (N=6)	HIV Active (N=8)	HIV Placebo (N=3)	OT (N=8)	Overall (N=59)
Any AE, n (%)	9 (64%)	1 (25%)	10 (42%)	3 (50%)	2 (25%)	2 (67%)	4 (50%)	29 (49%)
Application site erythema	4 (29%)	0	4 (17%)	0	0	0	0	8 (14%)
Headache	0	0	2 (8%)	2 (33%)	1 (13%)	0	1 (13%)	6 (10%)
Dizziness	0	0	0	0	1 (13%)	0	2 (25%)	3 (5%)
Erythema	1 (7%)	0	2 (8%)	0	0	0	0	3 (5%)
Fatigue	0	0	1 (4%)	0	1 (13%)	0	0	2 (3%)
Somnolence	0	0	1 (4%)	0	0	0	1 (13%)	2 (3%)
Dyspepsia	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (3%)
Pain in extremity	0	0	2 (8%)	0	0	0	0	2 (3%)
Abnormal dreams	0	0	1 (4%)	0	0	0	1 (13%)	2 (3%)
Cough	1 (7%)	0	1 (4%)	0	0	0	0	2 (3%)
Drug-Related Adverse Events	SD Active (N=14)	SD Placebo (N=4)	RD Active (N=24)	RD Placebo (N=6)	HIV Active (N=8)	HIV Placebo (N=3)	OT (N=8)	Overall (N=59)
Any AE, n (%)	0	0	4 (17%)	2 (33%)	2 (25%)	1 (33%)	1 (13%)	9 (15%)
Headache	0	0	2 (8%)	2 (33%)	1 (13%)	0	0	5 (8%)
Dizziness	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (3%)
Dyspepsia	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (3%)
Fatigue	0	0	1 (4%)	0	1 (13%)	0	0	2 (3%)

OT = optimized therapy

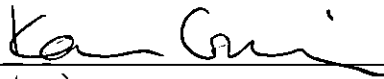
During all 3 Parts of the study, no clinical laboratory values were reported as AEs. During Part A, there were no Grade 3 or 4 laboratory abnormalities. During Part B, one asymptomatic Grade 3 elevated lipase and two asymptomatic Grade 2 increased lipase values were reported. 1 subject (RD 25 mg) had a Grade 3 increased lipase

(258 U/L) at pre-dose on Day 4, which returned to normal (25 U/L) on the following day. This subject also had a grade 3 increased lipase (242 U/L) at Follow-up, which had resolved (27 U/L) at a subsequent visit scheduled 9 days later. All other lipase values for this subject were within the normal range. During Part C, one Grade 4 increased total bilirubin, 2 Grade 3 increased total bilirubin, and 2 Grade 2 increased total bilirubin values were reported. The bilirubin increases were primarily due to indirect hyperbilirubinemia. All of these subjects experienced these bilirubin elevations during OT, and all were receiving atazanavir and ritonavir as components of the OT.

No clinically significant vital signs or ECG values were reported during the study.

## 22. Conclusion (summary)

- GSK1265744, administered as a solution at doses of 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg in single doses, and in repeat doses of 5 mg, 10 mg, and 25 mg, was well tolerated in healthy subjects. Repeat doses of GSK1265744 30 mg (administered as 6-5 mg tablets) were also well tolerated in HIV-infected subjects. No deaths or SAEs were reported during this study. No Grade 3 or 4 AEs were reported during Parts A, B, or C. No clinically significant trends in laboratory, vital sign or ECG changes were noted.
- GSK1265744 PK exposure increased less than proportionally to dose following single dose (5 to 50 mg) administration in Part A and increased proportionally to dose following repeat dose (5 to 25 mg) administration in Part B.
- Following repeat dose administration, plasma concentrations of GSK1265744 reached steady state after 12 days of dosing of solution in healthy subjects and by Day 7 following repeat administration of tablets in HIV infected subjects.
- The accumulation ratio for AUC ranged from 2.38 to 2.52 across dose levels and populations.
- Following repeat administration of the solution formulation in healthy subjects in Part B, Day 14 geometric mean  $C_{\tau}$  values were 6.4-, 14-, and 33-fold above the in vitro PA-IC90 (0.166  $\mu\text{g/mL}$ ) for the 5 mg, 10 mg, and 25 mg QD doses, respectively, supporting evaluation of QD doses in HIV infected

	<p>subjects.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Part C, HIV-infected subjects (integrase inhibitor naïve) received repeat administration of GSK1265744 30 mg for 10 days followed by an optimized background regimen of 3 active antiretrovirals for 14 days. Day 10 geometric mean C<sub>τ</sub> for GSK1265744 was 20-fold above the in vitro PA-IC<sub>90</sub>, lower than predicted based on solution data. However, all subjects achieved a Day 11 HIV RNA change from baseline of -1.9 log<sub>10</sub> or better regardless of Day 10 C<sub>τ</sub> or inhibitory quotient (C<sub>τ</sub>/PA-IC<sub>90</sub>).</li> <li>• No PK/PD relationships were elucidated based on graphical evaluation of the data.</li> <li>• No mutations associated with in vitro resistance to GSK1265744 were selected in this 10-day monotherapy trial.</li> <li>• No phenotypic resistance to GSK1265744 was observed at Day 1 or at Day 11 in any subjects.</li> <li>• There was no association between genotypic changes in the integrase enzyme and changes in GSK1265744 IC<sub>50</sub>.</li> <li>• There was a statistically significant difference in plasma HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> copies/mL) from baseline to Day 11 for subjects treated with GSK1265744 30 mg compared to subjects who received placebo (p&lt;0.001).</li> <li>• The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA less than 50 copies/mL was 75% at Day 14 for subjects receiving GSK1265744 30 mg.</li> </ul>
Applicant (registration certificate holder)	<p style="text-align: center;"></p> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

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

**Звіт про клінічне випробування - 14**  
**Дослідження ID-ITZ111451**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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	Подвійне сліпе, паралельне, рандомізоване, плацебо-контрольоване, одноразове та багаторазове дослідження з підвищенням дози вперше на людях для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату GSK1265744 у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі та добровольців, інфікованих ВІЛ, дослідження ITZ111451
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2a
7. Період клінічного випробування	Частина А: з [13 лютого 2008] – [14 квітня 2008] Частина В: з [25 лютого 2008] – [13 липня 2008] Частина С: з [23 вересня 2008] – [18 листопада 2008]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	<b>Частина А:</b> заплановано: 18 Фактично: 18

	<p><b>Частина В:</b> заплановано: 30 Фактично: 30</p> <p><b>Частина С:</b> заплановано: 11 Фактично: 11</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику препарату GSK1265744 після одноразового та багаторазового перорального застосування у здорових добровольців.</li> <li>• Дослідити безпеку, переносимість, фармакокінетику, протівірусну активність GSK1265744 при 10-денній монотерапії у ВІЛ-інфікованих дорослих при найвищій переносимій експозиції у здорових осіб.</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити накопичення та часову інваріантність GSK1265744 та оцінити досягнення стаціонарного стану після повторного введення.</li> <li>• Дослідити пропорційність дози фармакокінетичних параметрів GSK1265744 після одноразового та багаторазового введення.</li> <li>• Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки, якщо це доречно.</li> <li>• Оцінити розвиток вірусної резистентності (генотипічної та фенотипічної) протягом 10 днів та корелювати з вірусною відповіддю, якщо це доцільно.</li> <li>• Оцінити імунологічний ефект GSK1265744 порівняно з плацебо при пероральному застосуванні протягом 10 днів у ВІЛ-1-інфікованих осіб.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 1 з одноразовим та повторним збільшенням дози препарату GSK1265744 у здорових осіб та когорта з одноразовим повторним збільшенням дози у ВІЛ-1-інфікованих осіб.</p>



Суб'єкти та весь персонал, за винятком фармацевта або уповноваженої особи, були сліпими під час рандомізації суб'єктів протягом усього дослідження. Для частин А і В дослідницька група GSK оцінювала дані в режимі реального часу, приймаючи рішення про збільшення дози, команда була незасліпленою, щоб точно проаналізувати дані з безпеки, переносимості та РК після кожного періоду дозування. Дослідницька група GSK не повідомляла про призначення лікування персоналу або учасникам дослідження. У Частині С на 11-й день лікування суб'єктів було розсліпленим, щоб суб'єкти, які отримували плацебо, мали можливість відмовитися від ОТ.

Рішення щодо заміни суб'єктів, які передчасно припинили прийом досліджуваного препарату в будь-якій когорті, приймалися Дослідником та медичним спостерігачем GSK в індивідуальному порядку. Дизайн дослідження представлений у наступній таблиці.

GSK1265744 План дослідження FTIH

Тиждень <sup>1</sup>	Частина А: Одноразова доза Здорові суб'єкти			Частина В: QD x 14-денна повторна доза Здорові суб'єкти			Частина С: QD x 10-денна повторна доза для ВІЛ- інфікованих осіб		
	Когорта	N Активний/ плацебо	Дозуван- ня: (мг)	Когорта	N 3 Активний/ плацебо	Дозуван- ня 2(мг)	Когорта	N Активний/ плацебо	Дозуван- ня 2(мг)
1	A	7/2	50						
2	8	7/2	5						
3	A	7/2	10						
4	8	7/2	25						
5									
6									
7									
8									
9				C	82	5			
10									
11									
12				D	82	10			
13									
14									
15				E	8/2	25			
16									
17									
18									
19									
20									
21							Ж	6/2	30 <sup>4</sup>

1. Планувалося, що підвищення дози відбуватиметься протягом наступних тижнів: однак кожне наступне підвищення дози розпочиналося лише після того, як було проаналізовано плазму GSK1265744 PK та дані з безпеки щонайменше п'яти активних суб'єктів
2. Ілюстрація прогнозованих доз. Заплановані дози могли бути змінені, замінені або скасовані на основі даних щодо PK та безпеки, отриманих у попередніх когортах. Ескалації не перевищували 2-3 разів, за винятком випадків невизначуваних концентрацій після першої дози (рівні дози могли бути пропущені, якщо C<sub>24</sub> < 30 нг/мл), до 100 мг. При прийомі 100 мг або вище підвищення дози не перевищувало 2 рази.
3. Розмір вибірки міг бути збільшений після вивчення даних перших 9 осіб.
4. Оптимізовану терапію (OT) призначали протягом 14 днів, починаючи з 14-го дня (± 1 день)

**Частина А: Одноразова доза.** У частині А дослідження вивчали одноразові зростаючі дози препарату GSK126574444. Приблизно 18 здорових суб'єктів планувалося залучити до участі в дослідженні, використовуючи почергову панель з 2 когорт (9 суб'єктів у кожній когорті). У кожній з 2 когорт одноразового прийому 7 з 9 суб'єктів були рандомізовані на активну дозу і 2 з 9 суб'єктів були рандомізовані на плацебо. Суб'єкти, рандомізовані в групу плацебо, отримували плацебо під час усіх прийомів препарату.

Прогнозовані разові зростаючі дози GSK1265744 становили від початкової дози 50 мг до максимальної дози 800 мг. Дози підвищували послідовно, залежно від профілю безпеки та фармакокінетики попередніх доз. Зростання дози відбувалося з модифікаціями, що базувалися на фактичних показниках РК людини та даних з безпеки, отриманих у попередніх когортах. Дані щодо безпеки, переносимості та РК щонайменше п'яти суб'єктів, які отримували активний препарат GSK1265744 у попередній когорті, були оцінені до зростання дози. Дані, отримані після прийому першої дози (50 мг), виявили вищі, ніж очікувалося, експозиції GSK1265744, тому заплановані дози були змінені, щоб дозволити приймати менші дози після дози 50 мг. Наступна доза, яка була введена, становила 5 мг, потім 10 мг і 25 мг.

**Частина В: Повторна доза для здорових людей.** Компонент повторного зростання дози (частина В) був ініційований на основі оцінки попередньої безпеки, переносимості та профілю РК принаймні для чотирьох рівнів одноразових доз у частині А. Приблизно 30 здорових суб'єктів планувалося залучити за допомогою послідовної панелі з 3 когорт (по 10 суб'єктів у кожній). Когорти склалися з 8 активних / 2 плацебо.

**Частина С: Повторна доза для ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів.** Когорта ВІЛ-1 інфікованих (частина С) була ініційована на основі оцінки попередньої безпеки, переносимості та профілю РК для всіх рівнів одноразових доз у частині А та всіх рівнів повторних доз у частині В. Планувалося залучити до 12 ВІЛ-1 інфікованих осіб, щоб отримати приблизно 8 оцінюваних суб'єктів (6 активних / 2 плацебо) в одній когорті. Залежно від умов на місці проведення дослідження, частина С могла бути проведена в стаціонарі або амбулаторно.

Після завершення прийому препарату GSK1265744 пацієнтам, які отримували оптимізовану терапію (ОТ), призначали 3 активні антиретровірусні препарати, що продаються на ринку, протягом щонайменше 14 днів. На 11-й день лікування не було сліпим, щоб учасники, які отримували плацебо, мали можливість відмовитися від ОТ.

12. Основні критерії включення	<p><i>Частини А і В:</i> Здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, з масою тіла <math>\geq 50</math> кг (110 фунтів) для чоловіків та <math>\geq 45</math> кг (99 фунтів) для жінок та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м<sup>2</sup> (включно).</p> <p><i>Частина С:</i> Тільки ВІЛ-інфікована когорта: Кількість CD4+ клітин <math>\geq 200</math> клітин/мм<sup>3</sup> та РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <math>\geq 5000</math> копій/мл, відсутність поточної антиретровірусної терапії та відсутність антиретровірусної терапії протягом 12 тижнів, що передували прийому першої дози, а також адекватні варіанти лікування для побудови високоактивної антиретровірусної терапії (HAART), що включає щонайменше 3 активні антиретровірусні препарати для подальшого лікування, на підставі оцінки та згоди дослідника та медичного монітора GSK.</p>															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1010 544 1205 624">Лікарський засіб</th> <th data-bbox="1205 544 1585 624">Доза/форма/спосіб застосування</th> <th data-bbox="1585 544 1933 624">Частота/Тривалість</th> <th data-bbox="1933 544 2125 624">Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1010 624 1205 759">GSK1265744</td> <td data-bbox="1205 624 1585 759">5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/ суспензія/ перорально</td> <td data-bbox="1585 624 1933 759">Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів</td> <td data-bbox="1933 624 2125 759">071146685</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1010 759 1205 823">GSK1265744</td> <td data-bbox="1205 759 1585 823">6 × 5 мг / таблетка / перорально</td> <td data-bbox="1585 759 1933 823">Повторні дози, QD, протягом 10 днів</td> <td data-bbox="1933 759 2125 823">081161578</td> </tr> </tbody> </table>	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	GSK1265744	5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/ суспензія/ перорально	Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів	071146685	GSK1265744	6 × 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози, QD, протягом 10 днів	081161578			
Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії													
GSK1265744	5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/ суспензія/ перорально	Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів	071146685													
GSK1265744	6 × 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози, QD, протягом 10 днів	081161578													
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1010 823 1205 903">Лікарський засіб</th> <th data-bbox="1205 823 1585 903">Доза/форма/спосіб застосування</th> <th data-bbox="1585 823 1933 903">Частота/Тривалість</th> <th data-bbox="1933 823 2125 903">Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1010 903 1205 1002">Плацебо</td> <td data-bbox="1205 903 1585 1002">5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/суспензія/ перорально</td> <td data-bbox="1585 903 1933 1002">Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів</td> <td data-bbox="1933 903 2125 1002">071147501</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1010 1002 1205 1066">Плацебо</td> <td data-bbox="1205 1002 1585 1066">6 × 5 мг / таблетка / перорально</td> <td data-bbox="1585 1002 1933 1066">Повторні дози, QD, протягом 10 днів</td> <td data-bbox="1933 1002 2125 1066">081169258</td> </tr> </tbody> </table>	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	Плацебо	5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/суспензія/ перорально	Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів	071147501	Плацебо	6 × 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози, QD, протягом 10 днів	081169258			
Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії													
Плацебо	5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/суспензія/ перорально	Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів	071147501													
Плацебо	6 × 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози, QD, протягом 10 днів	081169258													
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах $\leq 2$ грамів, на добу, був дозволений. Інші супутні препарати можуть розглядатися в індивідуальному порядку Медичним монітором GSK.															
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фармакокінетичні параметри GSK1265744 після прийому одноразової дози: площа під кривою концентрації в плазмі (AUC(0-<math>\infty</math>), AUC(0-t)), максимальна концентрація, що спостерігається (C<sub>max</sub>), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t<sub>max</sub>), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози (C<sub>24</sub>), кінцевий період напіввиведення (t<sub>1/2</sub>) та після повторного прийому: AUC(0-<math>\tau</math>), концентрація в кінці інтервалу дозування (C<sub><math>\tau</math></sub>),</li> </ul>															

С<sub>max</sub>, мінімальна спостережувана концентрація (С<sub>min</sub>), t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> на 14-й день (здорові суб'єкти) або 10-й день (ВІЛ-інфіковані суб'єкти) та у ВІЛ-інфікованих суб'єктів.

- Зміна рівня рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ-1 у плазмі крові на 11-й день порівняно з початковим рівнем.

**Вторинні:**

- AUC(0-τ) GSK1265744 на 14-й день порівняно з AUC(0-24) на 1-й день для оцінки коефіцієнта накопичення (R) та AUC(0-τ) GSK1265744 на 14-й день порівняно з AUC(0-∞) на 1-й день для оцінки часової інваріантності після повторного введення GSK1265744.
- Концентрації ранкової дози (С<sub>τ</sub>) на 2-13-й день для оцінки досягнення стаціонарного стану GSK1265744 після повторного введення у здорових суб'єктів, параметри PK GSK1265744: AUC(0-∞), AUC(0-t), С<sub>max</sub> та C<sub>24</sub> (концентрація через 24 години після прийому дози) після одноразового прийому та AUC(0-τ), С<sub>τ</sub>, С<sub>min</sub> та С<sub>max</sub> після повторного прийому різних доз для оцінки пропорційності дози.
- Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня у когорті ВІЛ, зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня до надиру (максимальна зміна) у когорті ВІЛ, швидкість зниження (нахил) РНК ВІЛ-1 у плазмі крові протягом 11 днів у когорті ВІЛ, а також оцінка розвитку генотипової резистентності вірусу, за необхідності, у когорті ВІЛ.

17. Критерії оцінки безпеки

Первинними кінцевими точками безпеки цього дослідження були параметри безпеки препарату GSK1265744, побічні реакції (ПР), абсолютні значення та зміни з часом показників гематології, клінічної хімії, сечовипускання, життєво важливих показників (артеріального тиску (ВТ) та частоти серцевих скорочень), інтервалів електрокардіограми (ЕКГ), ритму ЕКГ та телеметрії.

18. Статистичні методи

Для суб'єктів у кожній групі активного лікування були визначені наступні фармакокінетичні параметри на основі даних про концентрацію-час у плазмі крові для GSK1265744.

Частина/день	Розраховано параметри плазми GSK1265744 PK
Частина А	AUC(0-∞), AUC(0-t), С <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , C <sub>t</sub> , C <sub>24</sub> , t <sub>1/2</sub> , t <sub>lag</sub> та CL/F
Частина В/День 1	AUC(0-t), AUC(0-24), С <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , C <sub>24</sub> , t <sub>1/2</sub> , t <sub>lag</sub> , та CL/F

Частина С/день 1	
Частина В/День 14	AUC(0-τ), C <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>mag</sub> , t <sub>1/2</sub> , та CL/F
Частина С/день 10	

**Пропорційність дози:** Частина А та Частина В: Дозова пропорційність параметрів PK GSK1265744 оцінювалася після введення одноразової дози (AUC(0-t), AUC(0-∞), AUC(0-24), C<sub>max</sub> і C<sub>24</sub>) і повторного введення (AUC(0-τ) C<sub>max</sub>, C<sub>t</sub> і C<sub>min</sub>) з використанням моделі потужності. Модель потужності була підігнана за методом обмеженої максимальної правдоподібності (REML) за допомогою SAS Proc Mixed. Для Частини А дослідження як перехоплення, так і нахил спочатку були підігнані як випадкові ефекти. Для Частини Б дослідження розглядалася лише модель потужності з фіксованими ефектами. Середній нахил було оцінено за допомогою степеневі моделі та розраховано відповідний 90% довірчий інтервал. Внутрішньогрупові CV%, розраховані за допомогою моделі, представлені в таблиці.

**Аналіз коефіцієнта накопичення:** Частина В і С: Варіаційний аналіз (ANOVA) з випадковим ефектом для суб'єкта та фіксованим ефектом для дня проводили за дозою на основі логарифмічно трансформованої AUC. День у моделі розглядався як змінна класу. Коефіцієнт накопичення GSK1265744 оцінювали шляхом розрахунку відношення середніх геометричних значень найменших квадратів (GLS) параметрів PK на 14-й день частини В або на 10-й день частини С до параметрів на 1-й день та відповідного 90% СІ для кожної дози.

**Інваріантність часу:** Частина В і С: Варіаційний аналіз ANOVA з умовами для суб'єкта як випадкового ефекту та дня як фіксованого ефекту проводили за дозою на логарифмічно трансформовану AUC. День у моделі розглядався як змінна класу. Часову інваріантність GSK1265744 оцінювали шляхом розрахунку відношення середнього значення GLS AUC(0-τ) на 14-й день частини В або на 10-й день частини С до AUC(0-∞) на 1-й день та відповідного 90% СІ для кожної дози. AUC(0-∞) на 1-й день розглядалася як референтна фаза в аналізі, а AUC(0-τ) на 14-й або 10-й день - як тестова фаза.

**Оцінка стійкого стану:** Частина В і С: Значення C<sub>t</sub> плазми GSK1265744 перед дозою, отримані на 10-14-й день частини В або на 7-11-й день частини С дослідження, були побудовані в залежності від лікування (доза) по днях. Варіаційний аналіз ANOVA з умовами для суб'єкта як випадкового ефекту і дня як фіксованого ефекту проводили за дозою на лог-трансформованому C<sub>t</sub>. День розглядався як безперервна

змінна в моделі. Досягнення рівноважного стану GSK1265744 у плазмі крові оцінювали шляхом візуального огляду графіків і розрахунку точкової оцінки та 90% СІ нахилу лінійної регресії з 10-го по 14-й день частини В або з 7-го по 11-й день частини С від попередньої дози Ст порівняно з кожним днем у кожній групі доз. Для того, щоб стверджувати, що стаціонарний стан досягнуто, оцінка нахилу концентрації перед дозою була близькою до нуля, а 90% СІ для оцінки нахилу включав нуль.

**Фармакогенетичний, вірусний генотипування та фенотиповий аналіз.** Вірусні генотипічні/фенотипічні дані були перераховані та надані описові резюме.

**Аналізи ефективності.** Первинним аналізом ефективності була зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня лікування, яку підсумовували за результатами лікування. Зміна рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня порівнювалася між активним лікуванням і плацебо за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), при цьому лікування розглядалося як фіксований ефект, а початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові - як коваріаційна змінна. Наведено відповідні точкові оцінки та двосторонні 95% СІ різниць і р-значення.

Вторинний аналіз ефективності полягав у зміні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові порівняно з вихідним рівнем, який розраховували для кожного пацієнта під час кожного постбазового візиту, якщо дані не були пропущені. Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня до надиру (максимальної зміни) на фоні лікування (між 1-14-м днем) розраховувалася для кожного суб'єкта та підсумовувалася за результатами лікування. Зміна рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до надиру на початку лікування порівнювалася між активним лікуванням і плацебо за допомогою варіативного аналізу ANCOVA, при цьому лікування розглядалося як фіксований ефект, а початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові - як коваріативна змінна. Наведено відповідні точкові та 2-сторонні 95% СІ оцінки відмінностей та р-значення за t-тестом.

Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові порівняно з початковим рівнем між 1-м та 11-м днями лікування була вписана в лінійну модель зі змішаними ефектами, де початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові та день були вписані як фіксовані ефекти, а суб'єкт - як випадковий ефект. Для кожного методу лікування було розраховано середню швидкість зниження (тобто нахил дня) з відповідним 90% СІ.

Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 копій/мл та частка пацієнтів зі зміною РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня >1,7 log10 копій/мл були підсумовані за лікуванням та візитами.

Дані про підгрупи лімфоцитів (загальна кількість лімфоцитів, відсоток, кількість CD4+ клітин і CD8+ клітин) були перераховані за лікуванням, суб'єктом і візитом, а також підсумовані за лікуванням і візитом разом зі змінами від вихідного рівня.

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

**Резюме демографічних характеристик для Частини А для ITZ111451**

Демографічні дані	SD 5мг (N=7)	SD 10мг (N=7)	SD 25мг (N=7)	SD 50мг (N=7)	Плацебо (N=4)	Загалом (N=18)
Вік (років), медіана (мін, макс)	25,0(19,40 )	42,0 (18; 54)	25,0 (19, 40)	420 (18, 54)	26.0 (22,29)	28,0 (18,54)
Стать, n (%)						
Жіноча	0	2(29%)	0	2(29%)	0	2(11%)
Чоловіки:	7 (100%)	5 (71%)	7 (100%)	5 (71%)	4 (100%)	16 (89%)
BMI (кг/м2), медіана ( Мін, Макс)	23,60 (21,3; 28,7)	23,09 (21,6, 28,2)	23,60 (21,3, 28,7)	23 09 (21,6, 28,2)	25,20 (22,8; 27,9)	2361 (21,3, 28 7)
Зріст (см) Медіана (мін, макс)	179,00 (176,0; 192,0)	174,00 (164,0, 179,0)	179 00 (176,0, 192,0)	174,00 (164,0, 179,0)	179,00 (176,0, 183,0)	177,50 (164,0; 1920)
Вага (кг), медіана (мін. макс)	78 30 (67,9, 101,2)	69,90 (64,5; 81,4)	78,30 (67,9, 1012)	69 90 (64,5, 81,4)	82,75 (70,7; 88,7)	7675 (645, 101,2)
Етнічна приналежність, n (%)						
Іспанського чи латиноамериканського походження:	0	0	0	0	0	0
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	18 (100%)
Раса, n (%)						
Афро-американського/африканського походження	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1 (25%)	2(11%)
Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	0	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1(6%)
Білошкірі - Білошкірі/Європейського	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	3 (75%)	15 (83%)



походження						
------------	--	--	--	--	--	--

SD 5мг=5мг суспензія QD X 1 день  
SD 10мг=10мг суспензія QD X 1 день  
SD 25мг=25мг суспензія QD X 1 день  
SD 50мг=50мг Суспензія QD X 1 день

**Резюме демографічних характеристик для частини В (здорові суб'єкти) для ITZ111451**

Демографічні дані	GSK1265744 RD 5мг (N=8)	GSK1265744 10мг (N=8)	GSK1265744 25мг (N=8)	Плацебо (N=6)	Загалом Частина В (N=30)
Вік (років). Медіана (мін, макс)	280 (21,48)	25,5 (19,46)	25,0 (21,38)	280 (19,43)	255 (19,48)
Стать, n (%)					
Жіноча:	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Чоловіча:	7(88%)	8(100%)	8(100%)	6(100%)	29(97%)
BMI (кг/м <sup>2</sup> ), медіана (Мін, Макс)	23,65 (19,9, 29,1)	23,32 (20,5, 28,3)	23,83 (21,5, 269)	24,10 (228 286)	23,97 (19,9, 29,1)
Зріст (см) Медіана (мін, макс)	177,50 (166,0, 182 0)	182,50 (166,0; 1890)	175,50 [171,0, 1920)	178,00 (170,0; 1830)	177,50 (166,0, 1920)
Вага (кг), медіана (мін. макс)	75,85 (63,5, 93,3)	71,65 (61,0, 97,8)	75,45 (65,9, 98,6)	77,35 (71,7, 91,6)	75,50 (61,0, 98,6)
Етнічна приналежність, n (%)					
Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (13%)	0	0	1(17%)	2(7%)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	7(88%)	8(100%)	8(100%)	5(83%)	28(93%)
Раса, n (%)					
Афро-американського/африканського походження	0	2(25%)	3(38%)	0	5(17%)
Білошкірі/європейського походження	7(88%)	6(75%)	5(63%)	6(100%)	24(80%)

Змішана раса	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
RD 5мг=5мг суспензія QD X 14 день RD 10мг=10мг суспензія QD X 14 день RD 25мг=25мг Суспензія QD X14 День					
<b>Резюме демографічних характеристик для частини С (ВІЛ-інфіковані суб'єкти) для ITZ111451</b>					
<b>Демографічні дані</b>	<b>GSK1265744</b>	<b>30 мг</b>	<b>Плацебо</b>	<b>Загалом</b>	<b>Частина С</b>
		<b>(n=8)</b>	<b>(N=3)</b>	<b>(N=11)</b>	
Вік (років), медіана (мін, макс)	41,5	48,0	42,0		
	(27; 51)	(30; 49)	(27, 51)		
Стать, n (%)					
Жінки:	0	0	0		
Чоловіки:	8 (100%)	3(100%)	11 (100%)		
ВМІ (кг/м2), медіана ( Мін, Макс)	25,83	28,43	26,36		
	(23,7; 29,4)	(26,4, 30,7)	(23,7, 30,7)		
Зріст (см) Медіана (мін. макс)	176,00	180,00	177,00		
	(161,0, 185,0)	(173,0, 185,0)	(161,0, 185,0)		
Вага (кг), медіана (мін. макс)	80,15	97,30	82,30		
	(75,0; 92,1)	(78,9, 99,5)	(75,0, 99,5)		
Етнічна приналежність, n (%)					
Іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (38%)	0	3 (27%)		
Не іспаномовні чи латиноамериканці	5 (63%)	3(100%)	8 (73%)		
Раса, n (%)					
Афро-американського/африканського походження	0	0	0		
Білошкірі/європейського походження	8 (100%)	3(100%)	11 (100%)		
Змішана раса	0	0	0		

20. Результати ефективності

**Фармакокінетика:** Параметри плазмової концентрації GSK1265744 після одноразового та багаторазового введення наведені в таблицях нижче. Період напіврозпаду для частини А не оцінювали.

**Резюме окремих фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 після введення одноразової дози (частина А. Розчин)<sup>1</sup>**

Лікування	AUC(0-t) (мкг. год/мл)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	C <sub>24</sub> (мкг/мл)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (год)	C <sub>t</sub> <sup>3</sup> (мкг/мл)
5 мг (n=7)	26,6 [23,4, 30,1] (14)	1,15 [0,99, 1,33] (16)	0,42 [0,37, 0,48] (13)	0,50 (0,50-1,00)	0,16 [0,13, 0,18] (18)
10 мг (n=7)	51,7 [42,4, 63,0] (22)	215 [1,84, 2,51] (17)	0,83 [0,68, 1,02] (22)	1,00 (0,50-1,50)	0,32 [0,23, 0,45] (38)
25 мг (n=7)	117 [104 132] (13)	438 [3,54, 5,41] (23)	1,93 [1,67, 2,23] (16)	1,50 (0,50-3,00)	0,74 [0,61, 0,90] (21)
50 мг (n=7)	231 [170 313] (34)	8,57 [6,89, 10,7] (24)	3,82 [2,81, 5,18] (34)	1,50 (0,50-3,00)	1,48 [0,94, 2,35] (53)

1. Середнє геометричне
2. [95%CI] (CVb%)
3. Медіана (діапазон)
4. Класт стався через 72 години після дози для хворих суб'єктів при всіх дозах

**Резюме вибраних фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 на 14-й день після введення повторної дози здоровим суб'єктам (частина В. Розчин)<sup>1</sup>**

Лікування	AUC(0-24) (мкг. год/мл)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	C <sub>t</sub> (мкг/мл)	C <sub>min</sub> (мкг/мл)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (год)	Коефіцієнт накопичення (AUC) <sup>3</sup>
5 мг	32,5	2,08	1,06	0,99	0,63	2,38

(n=8)	[28,6, 37,0] (16)	[1,78, 2,42] (19)	(0,90,1. 25) (20)	[0,83, 1,18] (21)	(0,25-1,50)	[221,2 57] (9)
10 мг (n=8)	692 [59,6, 80,3] (18)	4,29 [3,80, 4,84] (15)	2,39 [1,98. 2 88] (23)	2,04 [1,71, 2,45] (22)	0,88 (0.50-1.50)	252 [2 28,2 78] (12)
25 мг (n=8)	160 [136. 188] (20)	9,47 [8,12, 11,1] (19)	5,40 [4,51, 6,47] (22)	5,22 [4,36. 6,24] (22)	125 (0.50-4 00)	2,51 [2.17,2 92] (18)

1. Середнє геометричне
2. [95%CI](CVb%)
3. Медіана (діапазон)
4. Коефіцієнт накопичення = 14-й день AUC(0-24)/1-й день AUC(0-24)

Резюме окремих фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 після одноразового та багаторазового введення ВІП-інфікованим пацієнтам (частина С. Форма випуску таблеток)1

Лікування День	AUC(0-24) (мкг. год/мл)	Cmax (мкг/мл)	C24 (мкг/мл)	tmax <sup>1</sup> (год)	Cmin (мкг/мл)	t1/2 (год)	Накопичення Коеф <sup>3</sup>
День 1 (n=8)	41,5 [31,2, 55,0] (35)	2,84 [2,18, 3,70] (32)	1,25 [0,91,1 72] (39)	1,50 (1,00- 3,00)	—	—	—
День 10 (n=8)	104 [82,9, 131] (28)	6,37 [5,26, 7,72] (23)	3,28 [2,46, 4,38] (36)	2,50 (1,00- 4,00)	2,85 [2.15.3.78] (35)	31,5 [26,3, 37,7] (22)	2,51 [2.21.2.86] (15)

1. середнє геометричне значення [95%CI](CVb%)
2. Медіана (діапазон)
3. Коефіцієнт накопичення = 10-й день AUC(0-24)/1-й день AUC(0-24)

Резюме пропорційності дози GSK1265744 у стаціонарному стані параметрів РК після одноразового та багаторазового введення (частини А та Б. Розчин)

Плазма GSK1265744 РК Параметр	Нахил [90% CI]		
	SD, Частина А <sup>1</sup>	День 1 для частини В <sup>1</sup>	День 14 для частини В <sup>2</sup>
AUC(0-t) або AUC(0-τ)	0,926 [0.885,0. 968]	0,954 [0.898,1. 010]	0,986 [0.892,1. 080]
Cmax	0,847 [0.801,0. 894]	0,864 [0.795. 0,932]	0,938 [0.847,1. 030]
C24 або Ct	0,944 [0.901,0. 988]	0,989 [0,932, 1,046]	1.006 [0,892, 1,120]
Cmin	НД.	НД	1,033

[0.923,1. 143]

1. AUC(0-t) та C<sub>24</sub>
2. AUC(0-tau) та C<sub>tau</sub>

Експозиція GSK1265744 PK збільшувалася менш ніж пропорційно до дози після прийому одноразової дози (від 5 до 50 мг) у частині А та збільшувалася пропорційно до дози після прийому повторної дози (від 5 до 25 мг) у частині В.

Концентрації GSK1265744 у плазмі досягали стаціонарного стану через 12 днів повторного введення. Коефіцієнт накопичення на основі AUC(0-τ) коливався від 2,38 до 2,52 залежно від рівня дози. Припускаючи, що PK не змінюється в часі, ефективний період напіввиведення оцінюється в 30,5-33 години.

Резюме оцінки кумуляції GSK1265744 після повторного введення дози у здорових суб'єктів (частина В. Розчин) та ВІЛ-інфікованих суб'єктів (частина С. Склад таблеток)				
Плазма GSK1265744 PK Параметр	Середнє співвідношення GLS [90% CI]			
	Частина В			Частина С
	5 мг	10 мг	25 мг	30 мг
AUC(0-24)	2,38 [2,24, 2,53]	2,52 [2,32, 2,73]	2,52 [2,23, 2,83]	251 [2,27, 2,78]
C <sub>max</sub>	1,78 [1,64 1,92]	1,86 [1,71, 2,04]	2,00 [1,78, 2,25]	2,24 [1,99, 2,53]
C <sub>t</sub>	2,58 [2,35, 2,83]	284 [2 58,3. 13]	2,67 [2,33, 3,07]	2,62 [2,35, 2,93]

Після 14-денного введення повторних доз GSK1265744 здоровим добровольцям середні коефіцієнти накопичення для AUC(0-τ), C<sub>max</sub> і C<sub>t</sub> становили 2,38-2,52, 1,78-2,00 і 2,41-2,63, відповідно, залежно від рівня дози. Коефіцієнти накопичення GSK1265744 після введення таблетованої форми GSK1265744 протягом 10 днів ВІЛ-інфікованим суб'єктам були подібними до тих, що були визначені після 14-денного повторного введення розчину здоровим суб'єктам. Оскільки AUC(0-∞) на 1-й день не можна було оцінити ні в частині В, ні в частині С, часову інваріантність не оцінювали. Однак, якщо припустити, що PK незмінна в часі, коефіцієнт накопичення для AUC(0-24) повинен дорівнювати  $1/(1-e^{-k\tau})$ , де k - константа швидкості елімінації, а - інтервал між дозуваннями. Для коефіцієнтів накопичення 2,38-2,52 та інтервалу дозування 24 години константа швидкості елімінації становить 0,0211-0,0227 год<sup>-1</sup>, а відповідний

ефективний період напіввиведення - 30,5-33 години.

Стационарний стан GSK1265744 досягався на 12-й день для всіх доз у частині В.  
Стационарний стан GSK1265744 досягався на 7-й день після повторного введення 30 мг (6x 5 мг) у ВІЛ-інфікованих суб'єктів у частині С.

**Вірусне генотипування та фенотипування:** Шість з 11 суб'єктів мали генотип і фенотип, доступні як на 1-й, так і на 11-й день. Хоча відмінності між генотипами 1-го та 11-го дня спостерігалися у чотирьох з шести суб'єктів, варіація фенотипу була напрочуд малою. Відсутність суттєвого збільшення GSK1265744 або ралтегравіру IC50 у період з 1-го по 11-й день свідчить про наявність мутацій. У жодному випадку не було виявлено мутації, пов'язаної з клінічною резистентністю до ралтегравіру або елвітегравіру, у пацієнтів, які отримували GSK1265744. Крім того, жодна з мутацій, що виникли в результаті лікування, не була пов'язана з резистентністю *in vitro* до GSK1265744. IC50 ралтегравіру була приблизно в 10 разів вищою, ніж IC50 GSK1265744.

**Ефективність: Вірусологія та імунологія:** Спостерігалася статистично значуща різниця у рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ( $\log_{10}$  копій/мл) від вихідного рівня до 11-го дня у пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ( $p < 0,001$ ). Середнє зниження РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня у групі GSK1265744 30 мг становило 2,548  $\log_{10}$  копій/мл порівняно з 0,273  $\log_{10}$  копій/мл у групі плацебо.

Зведена інформація про зміни РНК ВІЛ-1 у плазмі крові порівняно з початковим рівнем для частини С ITZ111451

Параметр	Лікування	Середнє значення (SD)	Медіана (діапазон)	Лікування порівняно з плацебо <sup>1</sup>		
				Середнє співвідношення LS	Різниця (95% CI)	p-значення
Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня ( $\log_{10}$ копій/мл)	GSK1265744 30 мг (N=8)	-9,344 (0,6491)	-2,548 (-2,97, -0,99)	-2,549	-2 865 (-3,249, -2 480)	<0,001
	Плацебо (N=3)	-0,232 (0,2247)	-0,273 (-0,43, 0, 01)	0,315	—	—
Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до Надиру ( $\log_{10}$ )	GSK1265744 30 мг (N=8)	-2 449 (0,6739)	-2,727 (-2,97 -0,99)	-2,675	-2,852 (-2,925; -2,779)	<0,001
	Плацебо	-0,427	-0,397	0,177	—	—

	копій/мл	(N=3)	(0,2600)	(-0,70. -0,18)		
	<p>1. ANCOVA з лікуванням як фіксованим ефектом та початковою РНК ВІЛ-1 як коваріацією.</p> <p>Частка пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ-1 у плазмі крові менше 50 копій/мл становила 75% на 14-й день для пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг. Слід зазначити, що учасники отримували антиретровірусну терапію щонайменше трьома активними речовинами до 28-го дня. Ця відповідь збереглася у 5 з 8 досліджуваних (63%) під час подальшого спостереження. У жодного учасника групи плацебо не було досягнуто рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові менше 50 копій/мл.</p> <p>Частка пацієнтів, які отримували GSK1265744, у яких рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові знизився більше ніж на 1,7 log<sub>10</sub> копій/мл, становила 7 з 8 осіб (88%) на 9-14-й день лікування тільки GSK1265744 та на оптимізованій терапії впродовж подальшого спостереження. У жодного учасника групи плацебо не було досягнуто зниження РНК ВІЛ-1 у плазмі крові більше ніж на 1,7 log<sub>10</sub> копій/мл.</p> <p>Зміни в підгрупах лімфоцитів (CD4+ і CD8+ клітини та співвідношення CD4+/CD8+) були варіабельними і не мали стійких тенденцій.</p>					
21. Результати безпеки	<p>GSK1265744, що вводився у вигляді розчину в дозах 5 мг, 10 мг, 25 мг і 50 мг в одноразових дозах і в повторних дозах 5 мг, 10 мг і 25 мг, добре переносився здоровими суб'єктами. GSK1265744 30 мг також добре переносився ВІЛ-інфікованими пацієнтами. Під час цього дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або СПЯ. Під час частин А, В та С не було зафіксовано жодного ПР 3 або 4 класу.</p>					

Найчастішою ПР під час Частини А була еритема в місці аплікації (пов'язана з пластиром ЕКГ), про яку повідомив один суб'єкт, який отримував GSK1265744 25 мг, і троє суб'єктів, які отримували GSK1265744 50 мг. Під час Частини А не повідомлялося про жодні пов'язані з лікарським засобом ПР.

Короткий опис усіх небажаних явищ у частині А дослідження ITZ111451

Побічні реакції	SD 5мг (N=7)	CB 10 мг (n=7)	SD 25мг (N=7)	SD 50мг (N=7)	Плацебо (N=4)
Будь-яка ПР, n (%)	1 (14%)	0	3 (43%)	5 (71%)	1 (25%)
Еритема на місці нанесення	0	0	1 (14%)	3(43%)	0
Видалення з місця введення	1 (14%)	0	0	0	0
Гастроентерит	0	0	1 (14%)	0	0
Інфекція верхніх дихальних шляхів	0	0	1 (14%)	0	0
Артралгія	0	0	1 (14%)	0	0
Еритема	0	0	0	1 (14%)	0
Висип	0	0	0	1 (14%)	0
Екхімоз	0	0	0	1 (14%)	0
Травма рота	0	0	0	1 (14%)	0



Кашель	0	0	0	1 (14%)	0
Закладеність носа	0	0	0	1 (14%)	0
Набряк обличчя	0	0	0	0	1 (25%)
Набряк ясен	0	0	0	0	1 (25%)
Зубний біль	0	0	0	0	1 (25%)

SO 5мг=5мг Суспензія QD X 1 день SO 10мг=10мг Суспензія QD X 1 день

SO 25мг=25мг суспензія QD X 1 день

SO 50мг=50мг Суспензія QD X 1 день

Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища під час частини В, як головний біль (4 пацієнти; 13%), еритема в місці нанесення пластиру ЕКГ (4 пацієнти; 13%), еритема [в антекубітальній ділянці] (2 пацієнти; 7%) та біль у кінцівках (2 пацієнти; 7%). Найчастіше повідомлялося про медикаментозне ПР під час Частини Б - головний біль (4 учасники; 13%).

Резюме всіх побічних реакцій та пов'язаних з лікарськими засобами побічних реакцій у частині В					
ПЗ111451					
GSK1265744					
	RD 50 мг (N=8)	RD 10 мг (N=8)	RD 25 мг (N=8)	Плацебо (n=6)	Загалом Частина В (N=30)
Найчастіші побічні реакції					
Будь-яка ПР, n (%)	5(63%)	3(38%)	2(25%)	3(50%)	13(43%)
Головний біль	1 (13%)	0	1 (13%)	2(33%)	4 (13%)
Еритема на місці нанесення	2(25%)	2(25%)	0	0	4(13%)
Еритема	0	2(25%)	0	0	2(7%)
Біль у кінцівці	1 (13%)	1 (13%)	0	0	2(7%)
свербіж на місці нанесення	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Втома	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Сонливість	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Папульозний висип	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Екскоріація	1 (13%)	0	0	0	1(3%)

порушення сну	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Кашель	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Закладеність дихальних шляхів	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Тромбофлебіт	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Сухість у роті	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Пілінг слизової оболонки порожнини рота	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Шлуночкові екстрасистоли	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Стрептококовий фарингіт	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Дискомфорт у животі	0	0	0	1 (17%)	1(3%)
Сонячний опік	0	0	0	1 (17%)	1(3%)
<b>Побічні реакції, пов'язані з прийомом лікарських засобів</b>	<b>RD 50 мг (N=8)</b>	<b>RD 10 мг (N=8)</b>	<b>RD 25 мг (N=8)</b>	<b>Плацебо (n=6)</b>	<b>Загалом Частина В (N=30)</b>
Будь-яка ПР, пов'язана з лікарськими засобами, n (%)	3 (38%)	0	1 (13%)	2(33%)	6(20%)
Головний біль	1 (13%)	0	1 (13%)	2(33%)	4(13%)
Сонливість	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Втома	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Біль у кінцівці	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
порушення сну	1(13%)	0	0	0	1(3%)
Шлуночкові екстрасистоли	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Дискомфорт у животі	0	0	0	1 (17%)	1(3%)

RD 5мг=5мг суспензія QD X 14 днів

RD 10мг=10мг суспензія QD X 14 днів

RD 25мг=25мг суспензія QD X 14 днів

Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища під час частини С, як запаморочення (3 учасники; 27%), головний біль (2 учасники; 18%) та диспепсія (2 учасники; 18%). Найчастіше повідомлялося про пов'язані з прийомом препарату ПР під час частини С: запаморочення (2 учасники; 18%) та диспепсія (2 учасники; 18%). ПР, показані в Частині С, включали ПР в учасників, які також отримували ОТ.

**Резюме всіх побічних реакцій та пов'язаних з лікарськими засобами побічних реакцій у частині В ITZ111451**

Найчастіші побічні реакції	GSK1265744 30 мг (N=8)	Плацебо (N=3)	ОТ (N=8)	Загалом Частина С (N=11)
Будь-яка ПР, n (%)	2(25%)	2(67%)	4(50%)	6(55%)
Запаморочення	1 (13%)	0	2(25%)	3(27%)
Головний біль	1 (13%)	0	1(13%)	2(18%)
Диспепсія	1 (13%)	0	1 (13%)	2(18%)

Втома	1 (13%)	0	0	1(9%)
Сонливість	0	0	1 (13%)	1(9%)
порушення сну	0	0	1 (13%)	1(9%)
Гарячий приплив	0	0	1 (13%)	1(9%)
Жовтяниця	0	0	1 (13%)	1(9%)
Діарея	0	1 (33%)	0	1(9%)
Біль у шиї	0	1 (33%)	0	1(9%)
<b>Побічні реакції, пов'язані з прийомом лікарських засобів</b>	<b>GSK1265744 30 мг (N=8)</b>	<b>Плацебо (N=3)</b>	<b>OT (N=8)</b>	<b>Загалом Частина С (N=11)</b>
Будь-яка ПР, пов'язана з лікарськими засобами, n (%)	2(25%)	1(33%)	1 (13%)	3(27%)
Запаморочення	1 (13%)	0	1 (13%)	2(18%)
Диспепсія	1 (13%)	0	1 (13%)	2(18%)
Головний біль	1 (13%)	0	0	1(9%)
Втома	1 (13%)	0	0	1(9%)
Діарея	0	1(33%)	0	1(9%)

При об'єднанні побічних реакцій для всіх частин дослідження найчастіше повідомлялося про еритему в місці нанесення (8 осіб; 14%), головний біль (6 осіб; 10%), запаморочення (3 особи; 5%) та еритему [внаслідок опіку бритвою та в антекубітальній ділянці] (3 особи; 5%). При об'єднанні пов'язаних з прийомом лікарських засобів небажаних явищ у всіх частинах дослідження найчастіше повідомлялося про головний біль (5 осіб; 8%). ПР, показані в Частині С, включали ПР в учасників, які також отримували ОТ.

Резюме найчастіших повідомлень про побічні реакції та побічні реакції, пов'язані з лікарським засобом (щонайменше у двох суб'єктів загалом), у частинах А, В та С, об'єднаних у дослідженні ITZ111451								
Побічні реакції	SD	SD	RD	RD	ВІЛ	HIV	OT	Загалом (N=59)
	Активний (N=14)	Плацебо (NM)	Активний (N=24)	Плацебо (NM)	Активні (NM)	Плацебо (NM)	(N=8)	
Будь-яка ПР, n (%)	9(64%)	1 (25%)	10(42%)	3(50%)	2(25%)	2(67%)	4(50%)	29(49%)
Еритема на місці нанесення	4(29%)	0	4(17%)	0	0	0	0	8(14%)
Головний біль	0	0	2(8%)	2(33%)	1 (13%)	0	1 (13%)	6(10%)
Запаморочення	0	0	0	0	1(13%)	с	2(25%)	3(5%)

Еритема	1(7%)	0	2(8%)	0	0	0	0	3(5%)
Втома	0	0	1(4%)	0	1(13%)	0	0	2(3%)
Сонливість	0	0	1(4%)	0	0	0	1 (13%)	2(3%)
Диспепсія	0	0	0	0	1(13%)	0	1 (13%)	2(3%)
Біль у кінцівці	0	0	2(8%)	0	0	0	0	2(3%)
порушення сну	0	0	1(4%)	0	0	0	1 (13%)	2(3%)
Кашель	1(7%)	0	1(4%)	0	0	0	0	2(3%)
Пов'язані з наркотиками	SD	SD	RD	RD	ВІЛ	HIV	OT (N=8)	Загалом (N=59)
Побічні реакції	Активний (N=14)	Плацебо (НМ)	Активний (N=24)	Плацебо (НМ)	Активні (НМ)	Плацебо (НМ)		
Будь-яка ПР, n (%)	0	0	4(17%)	2(33%)	2(25%)	1 (33%)	1 (13%)	9(15%)
Головний біль	0	0	2(8%)	2(33%)	1 (13%)	0	0	5(8%)
Запаморочення	0	0	0	0	1(13%)	0	1 (13%)	2(3%)
Диспепсія	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (13%)	2(3%)
Втома	0	0	1(4%)	0	1 (13%)	0	0	2(3%)

OT = оптимізована терапія

Протягом усіх 3 частин дослідження не було зареєстровано жодного клінічного лабораторного показника, який би вважався ПР. Під час Частини А не було виявлено жодних лабораторних відхилень 3 або 4 класу. Під час Частини Б повідомлялося про одне безсимптомне підвищення ліпази 3-го ступеня та два безсимптомних підвищення ліпази 2-го ступеня. У 1 пацієнта (RD 25 мг) спостерігалось підвищення рівня ліпази 3-го ступеня (258 ОД/л) при прийомі дози на 4-й день, який повернувся до норми (25 ОД/л) на наступний день. У цього пацієнта також було виявлено підвищення рівня ліпази 3 ступеня (242 ОД/л) під час подальшого спостереження, яке зникло (27 ОД/л) під час наступного візиту, запланованого через 9 днів. Всі інші показники ліпази у цього обстежуваного були в межах норми. Під час Частини С повідомлялося про одне підвищення загального білірубину 4-го ступеня, 2 підвищення загального білірубину 3-го ступеня та 2 підвищення загального білірубину 2-го ступеня. Підвищення білірубину відбувалося переважно за рахунок непрямой гіпербілірубінемії. У всіх цих пацієнтів спостерігалось підвищення рівня білірубину під час ОТ, і всі вони отримували атазанавір та ритонавір як компоненти ОТ.

Під час дослідження не було зареєстровано жодних клінічно значущих порушень життєво важливих показників життєдіяльності або ЕКГ.

## 22. Висновок (заключення)

- GSK1265744, що вводився у вигляді розчину в дозах 5 мг, 10 мг, 25 мг і 50 мг в одноразових дозах і в повторних дозах 5 мг, 10 мг і 25 мг, добре переносився здоровими суб'єктами. Повторні дози GSK1265744 30 мг (у вигляді таблеток по 6-5 мг) також добре переносилися ВІЛ-інфікованими пацієнтами. Під час цього дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або СПЯ. Під час частин А, В або С не повідомлялося про ПР 3 або 4 ступеня. Клінічно значущих тенденцій у лабораторних показниках, показниках життєдіяльності або змінах на ЕКГ не відзначалося.
- Експозиція GSK1265744 РК збільшувалася менш ніж пропорційно до дози після прийому одноразової дози (від 5 до 50 мг) у частині А та збільшувалася пропорційно до дози після прийому повторної дози (від 5 до 25>мг) у частині В.
- Після повторного прийому дози концентрації GSK1265744 у плазмі крові досягали стаціонарного стану через 12 днів прийому розчину у здорових суб'єктів та на 7-й день після повторного прийому таблеток у ВІЛ-інфікованих суб'єктів.
- Коефіцієнт акумуляції для AUC коливався від 2,38 до 2,52 для різних рівнів доз та популяцій.
- Після повторного введення розчину препарату здоровим суб'єктам у Частині В, на 14-й день середні геометричні значення  $C_t$  були у 6,4-, 14- та 33 рази вищими за показник *in vitro* PA-IC90 (0.166  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) для доз 5 мг, 10 мг та 25 мг QD відповідно, що підтверджує оцінку доз QD у ВІЛ-інфікованих суб'єктів.
- У частині С ВІЛ-інфіковані пацієнти (наївний інгібітор інтегрази) отримували повторне введення препарату GSK1265744 30 мг протягом 10 днів з подальшою оптимізованою фоновією схемою з 3 активних антиретровірусних препаратів протягом 14 днів. Середнє геометричне значення  $C_t$  на 10-й день для GSK1265744 було в 20 разів вище, ніж для PA-IC90 *in vitro*, що нижче, ніж прогнозувалося на основі даних розчинів. Проте всі учасники досягли зміни РНК ВІЛ на 11-й день від початкового рівня  $-1,9 \log_{10}$  або краще, незалежно від рівня  $C_t$  або інгібіторного коефіцієнту ( $C_t/\text{PA-IC90}$ ) на 10-й день.
- На основі графічної оцінки даних не було виявлено взаємозв'язку між РК/PD.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У цьому 10-денному дослідженні монотерапії GSK1265744 не було відібрано жодних мутацій, пов'язаних з резистентністю <i>in vitro</i> до препарату GSK1265744.</li> <li>• Фенотипічної резистентності до GSK1265744 не спостерігалось ні на 1-й, ні на 11-й день у жодного суб'єкта.</li> <li>• Не було виявлено зв'язку між генотиповими змінами ферменту інтегрази та змінами в GSK1265744 IC50.</li> <li>• Спостерігалася статистично значуща різниця у рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові (log10 копій/мл) від вихідного рівня до 11-го дня у пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (p&lt;0,001).</li> <li>• Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові менше 50 копій/мл становила 75% на 14-й день у групі пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

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

**Переклад виконав:**

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



**Clinical Trial Report - 15**  
**Study ID-LAI114433**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b>  Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p><b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b>  Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company)  Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance  Fleurus, 6220  Belgium</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>An Observer- and Subject-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intramuscular and Subcutaneous Long Acting GSK1265744 in Healthy Subjects.</p> <p>Study LAI114433</p>
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [29September2010] – [20November2012]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 72 actual: 58
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GSK1265744 LAP following single dose intramuscular (IM) or subcutaneous (SC) administration in healthy</li> </ul>

subjects.

**Secondary**

- To examine dose proportionality of GSK1265744 LAP pharmacokinetic parameters following single dose IM or SC administration.
- To explore concentration-effect relationships for various safety parameters, if appropriate.
- To investigate GSK1265744 pharmacokinetic (PK) in cervicovaginal fluid (CVF), vaginal tissue (VT), cervical tissue (CT) and rectal tissue (RT) and relate to GSK1265744 PK in plasma.

**11. Clinical trial design**

LAI114433 was a Phase 1, observer- and subject-blind, randomized, placebo-controlled, single dose escalation study to determine the safety, tolerability, and PK profile of IM and SC injections of GSK1265744 LAP in healthy subjects. This study consists of a screening visit, a single injection, and follow-up evaluations for a minimum of 12 weeks following the injection.

On Day 1 subjects in Cohorts 1 to 7, were randomized to receive either GSK1265744 injectable suspension IM, GSK1265744 injectable suspension SC, or placebo injections. Subjects in Cohorts 8 and 9 were randomized to receive 400 mg GSK1265744 IM in a single 400 mg injection (Cohort 8) or divided into two 200 mg injections (Cohort 9). Subjects returned to the clinical research unit (CRU) for assessments on Days 3, 4, 5, 6, 7, 10, and 14, Week 3, Week 4, Week 5, Week 6, Week 8, Week 10, and Week 12.

Dosing between cohorts were separated by a minimum of 3 weeks to allow review of individual safety data and PK prior to dosing the next cohort. In the absence of safety and tolerability issues, subsequent cohorts were dosed a minimum of 3 weeks after the last subject in the previous cohort was dosed. No subject received the next higher dose until the preceding lower active dose had been safely administered to at least 5 subjects.

Subjects remained in the study for a minimum of 12 weeks after administration of study drug (Day 1). After 12 weeks, subjects were continue to followed for safety and PK assessments once every 4 weeks or more often until the GSK1265744 plasma concentration was below 0.10 µg/mL or until the subject completes Week 24 and all adverse events (AE) were resolved or



	stabilized according to the Investigator and the Sponsor.															
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects between 18 and 55 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent with a body weight $\geq 50$ kg for men and $\geq 45$ kg for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m <sup>2</sup> (inclusive). For Cohorts 3 and 7 body weight $\geq 60$ kg for men and women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m <sup>2</sup> (inclusive).															
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Subjects were assigned to active treatment in accordance with the randomization schedule generated by Discovery Biometrics (DB), prior to the start of the study, using validated internal software.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Drug</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cohorts 1, 2, 3, 5, 6, and 7</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 1 to 3), SC Injection (Cohorts 5 to 7)</td> <td>Once</td> <td>101257304</td> </tr> <tr> <td>Cohorts 4, 8 and 9</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 4, 8, 9)</td> <td>Once</td> <td>111279643</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number	Cohorts 1, 2, 3, 5, 6, and 7	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 1 to 3), SC Injection (Cohorts 5 to 7)	Once	101257304	Cohorts 4, 8 and 9	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 4, 8, 9)	Once	111279643
Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number												
Cohorts 1, 2, 3, 5, 6, and 7	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 1 to 3), SC Injection (Cohorts 5 to 7)	Once	101257304												
Cohorts 4, 8 and 9	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 4, 8, 9)	Once	111279643												
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Subjects were assigned to placebo treatment in accordance with the randomization schedule generated by Discovery Biometrics (DB), prior to the start of the study, using validated internal software.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Drug</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cohorts 1 - 7</td> <td>Placebo</td> <td>Sterile solution for injection</td> <td>Once</td> <td>101256488</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number	Cohorts 1 - 7	Placebo	Sterile solution for injection	Once	101256488					
Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number												
Cohorts 1 - 7	Placebo	Sterile solution for injection	Once	101256488												
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of $\leq 2$ grams/day was permitted, Steroids were administered after consultation with the GSK Medical Monitor unless a medical emergency. Other concomitant medication was considered on a case-by-case basis by the GSK Medical Monitor. All concomitant medications taken during the study were recorded in the CRF. The minimum requirement was that drug name and the dates of administration were to be recorded.															
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	Efficacy not evaluated in this study.															

	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GSK1265744 LAP pharmacokinetic parameters following single dose IM or SC administration: area under the plasma concentration time curve from time zero to the last quantifiable time points (AUC(0-<math>\tau</math>)), area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity (AUC(0-<math>\infty</math>)), maximum observed concentration (C<sub>max</sub>), time to maximum observed concentration (t<sub>max</sub>), concentration at 1 month post-dose (C<sub>720</sub> hours), apparent terminal phase half-life for LAP administration (t<sub>1/2</sub>), lambda z as a measure of absorption rate constant (<math>\lambda_z</math>).</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GSK1265744 LAP PK parameters: absorption lag time (t<sub>lag</sub>), and apparent clearance (CL/F,LAP) following single dose administration, AUC%<sub>ex</sub>.</li> <li>AUC(0-<math>\infty</math>), AUC(0-<math>\infty</math>), C<sub>max</sub>, and C<sub>720</sub> hours following single dose administration at different doses for the assessment of dose proportionality.</li> <li>GSK1265744 concentrations in CVF, CT, VT, RT, and blood plasma and ratio of CVF, CT, VT, and RT concentration to blood plasma.</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	GSK1265744 LAP safety and tolerability parameters including AEs, clinical laboratory, Electrocardiogram (ECG), and vital sign assessments.
18. Statistical methods	The primary objectives of this study were to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single doses of GSK1265744 LAP. No formal statistical hypotheses was tested. Where appropriate, an estimation approach was taken, and point estimates and confidence intervals (CI) were constructed. Plasma GSK1265744 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 5.2 or higher and the following pharmacokinetic parameters were assessed following single dose IM or SC administration: area under the plasma concentration time curve from time zero to the last quantifiable time points (AUC(0-t)), area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity (AUC(0- $\infty$ )), maximum observed concentration (C <sub>max</sub> ), time to maximum observed concentration (t <sub>max</sub> ), concentration at 1 month post-dose (C <sub>720</sub> hours), apparent terminal phase half-life.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	A total of 72 subjects were enrolled and dosed in the study. Fifty-eight subjects completed the study and 14 subjects discontinued the study (7 [10%] subjects lost to follow-up and 7 [10%]

subjects withdrew consent). The majority of subjects in the study were White (81%), not Hispanic/Latino (79%), and male (54%). The mean age was 35.1 years (range: 18 to 55 years).

	GSK1265744 LAP									
	IM						SC			
	100mg	200mg	400mg	800mg	400mg (200x2)	Pbo	100mg	200mg	400mg (200x2)	Pbo
<b>Demographics</b>	IM						SC			
Age in Years, Mean (SD)	34.3 (9.65)	34.2 (11.91)	36.1 (9.56)	39.7 (13.28)	30.4 (7.91)	35.5 (10.73)	34.5 (13.34)	30.0 (6.63)	41.2 (7.60)	34.8 (14.27)
Sex, n (%)	IM						SC			
Female:	4 (67)	2 (33)	7 (50)	2 (33)	4 (50)	5 (63)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	4 (67)
Male:	2 (33)	4 (67)	7 (50)	4 (67)	4 (50)	3 (38)	5 (83)	4 (67)	4 (67)	2 (33)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mean (SD)	23.90 (2.89)	25.51 (3.15)	26.68 (2.88)	26.64 (2.58)	24.48 (3.66)	27.01 (2.68)	26.16 (3.10)	24.40 (2.89)	28.41 (1.56)	25.07 (3.50)
Height (cm), Mean (SD)	166.2 (9.7)	175.8 (7.7)	168.4 (5.2)	171.0 (8.6)	169.9 (6.3)	168.5 (10.2)	176.3 (5.6)	170.5 (6.2)	174.5 (4.7)	173.2 (7.4)
Weight (kg), Mean (SD)	65.9 (8.8)	78.6 (7.8)	75.9 (10.8)	77.9 (10.0)	30.4 (7.9)	76.5 (8.6)	81.7 (12.6)	71.4 (12.4)	86.4 (4.1)	74.62 (5.8)
Ethnicity, n (%)	IM						SC			
Hispanic or Latino:	3 (50)	0	2 (14)	1 (17)	4 (50)	1 (13)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
Not Hispanic or Latino:	3 (50)	6 (100)	12 (86)	5 (83)	4 (50)	7 (88)	4 (67)	5 (83)	4 (67)	5 (83)
Race, n (%)	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
African American/African Heritage	0	2 (33)	2 (14)	0	1 (13)	3 (38)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
White – White/Caucasian/European Heritage	6 (100)	4 (67)	12 (86)	6 (100)	7 (88)	5 (63)	4 (67)	5 (83)	4 (67)	7 (88)

## 20. PK results

Individual plasma GSK1265744 PK parameters following IM and SC dose administration are listed in the Table below. Absorption of GSK1265744 from depot injection sites began within 4 h, the first sampling time, following LAP administration as no lagtime was observed in any subject. Plasma concentration-time profiles were consistent with long-acting administration, with low C<sub>max</sub> values, prolonged median t<sub>max</sub> values ranging from 6 to 69 days, and measurable concentrations in some subjects to ~1 year post dose. In addition, the apparent terminal phase t<sub>1/2</sub>, which reflects rate limiting step of absorption from the depot site rather than elimination from plasma, is prolonged, with geometric mean values ranging from 25 to 54 days. Split LAP administered dosing – 400 mg (200 mg × 2) IM and SC as well as 800 mg (400 mg × 2) IM – achieved geometric mean C<sub>648h</sub> (4Wks) above 4\*PA-IC<sub>90</sub>.

**Summary of Selected Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose IM and SC Administration<sup>1</sup>**

PK parameter	Treatment											
	IM						SC					
	100mg	200mg	400mg	400mg (200x2)	800mg (400x2)	100mg	200mg	400mg (200x2)	800mg (400x2)	100mg	200mg	400mg (200x2)
n	6	6	14	8	6	6	6	6	6	6	6	6
AUC(0-648) (µg.h/mL)	118 (74.9)	136 (26.0)	280 (46.2)	644 (61.7)	1497 (79.2)	90.7 (36.7)	265 (41.1)	368 (64.3)				
AUC(0-1992) (µg.h/mL)	320 (75.4)	502 (30.4)	9533 (54.3)	1798 (50.6)	3851 (50.8)	3294 (45.5)	8524 (35.8)	1292 (61.8)				
AUC(0-t) (µg.h/mL)	607 (43.3)	1068 (37.4)	1921 (60.9)	2445 (52.7)	5651 (17.5)	433 (102)	1005 (85.7)	2402 (16.1)				
AUC(0-∞) (µg.h/mL)	9205 (12.3)	1234 (34.6)	26526 (29.8)	2687 (53.0)	5672 (12.6)	6894 (24.0)	17065 (2.6)	2734 (22.9)				
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.2 (58.6)	0.3 (28.9)	0.7 (55.2)	1.4 (53.4)	3.3 (75.1)	0.2 (62.1)	0.5 (48.6)	0.9 (83.4)				
t <sub>max2</sub> (day)	9.00 (4.0-83.0)	44.50 (27.0-170.1)	69.00 (2.0-213.0)	13.00 (4.0-84.2)	7.58 (5.0-147.0)	16.50 (4.0-55.0)	6.00 (3.0-27.0)	27.00 (3.0-83.0)				
C <sub>0-648h</sub> (µg/mL)	0.1 (82.7)	0.2 (37.0)	0.4 (54.6)	1.1 (49.3)	2.0 (76.9)	0.1 (60.9)	0.4 (69.1)	0.7 (96.6)				
CL/F (L/hr)	0.15 (12.3)	0.1 (34.6)	0.16 (29.8)	0.1 (53.0)	0.1 (12.5)	0.14 (24.0)	0.15 (2.6)	0.1 (22.3)				
t <sub>1/2</sub> (day)	33.37 (66.8)	53.9 (32.2)	38.36 (57.3)	31.78 (61.8)	25.4 (51.7)	50.44 (76.9)	42.75 (53.1)	42.8 (52.0)				

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

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

<sup>3</sup> n=13; \*n=5; †n=4; ‡n=10; §n=3; ¶n=7

The results of the dose proportionality assessment by Power model showed that plasma GSK1265744 exposures following single IM injection increased less than dose proportional in the dose range of 100 mg to 400 mg. Plasma GSK1265744 exposures following split IM injections (400 mg and 800 mg IM) increased slightly more than dose proportional except C648. Plasma exposures of GSK1265744 following SC injection increased approximately dose proportional in the dose range of 100 mg to 400 mg.

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

Route of Administration	Parameter	Slope	90% Confidence Interval
IM Single Injection	AUC(0-648)	0.696	[0.415, 0.978]
	AUC(0-∞)	0.814	[0.601, 1.03]
	C648	0.794	[0.482, 1.11]
	Cmax	0.722	[0.437, 1.01]
IM Two Injection	AUC(0-648)	1.22	[0.347, 2.08]
	AUC(0-∞)	1.13	[0.588, 1.67]
	C648	0.891	[0.105, 1.68]
	Cmax	1.26	[0.456, 2.06]
SC	AUC(0-648)	1.01	[0.681, 1.34]
	AUC(0-∞)	0.987	[0.820, 1.15]
	C648	1.11	[0.627, 1.59]
	Cmax	1.02	[0.586, 1.44]

The results of the dose proportionality assessment by ANOVA showed that plasma exposures of GSK1265744 following single IM injection increased less than dose proportional as dose increased from 100 mg to 200 mg and 100 mg to 400 mg. Plasma exposures of GSK1265744 increased more than dose proportional as dose increased from 100 mg to 800 mg except AUC(0-∞). Two IM injections also resulted in more than dose proportional increase in GSK1265744 plasma exposures except AUC(0-∞). Plasma exposures of GSK1265744 following single SC injection increased more than dose proportional as dose increased from 100 mg to 200 mg. Plasma exposures of GSK1265744 following single SC injection increased approximately dose proportional as dose increased from 100 mg to 400 mg.

### Summary of Dose Proportionality of Single Dose GSK1265744 PK Using ANOVA

Plasma GSK1265744 PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]			
	IM200 vs IM100	IM400 vs IM100	IM800 vs IM100	IM400 (200x2) vs IM100
IM				
AUC(0-∞)	1.34 [0.932, 1.93]	2.88 [2.07, 4.03]	6.39 [4.44, 9.19]	2.92 [2.07, 4.13]
AUC(0-648)	1.16 [0.690, 1.93]	2.46 [1.59, 3.81]	12.7 [7.60, 21.3]	5.47 [3.38, 8.86]
C <sub>max</sub>	1.25 [0.752, 2.06]	2.58 [1.69, 3.95]	12.5 [7.55, 20.7]	5.23 [3.27, 8.38]
C <sub>648</sub>	1.51 [0.883, 2.57]	2.93 [1.86, 4.60]	12.7 [7.45, 21.7]	6.85 [4.16, 11.3]
SC	SC200 vs SC100		SC400 vs SC100	
AUC(0-∞)	2.48 [1.96, 3.14]		3.97 [3.21, 4.91]	
AUC(0-648)	2.92 [1.90, 4.49]		4.05 [2.64, 6.23]	
C <sub>max</sub>	2.58 [1.41, 4.72]		4.08 [2.23, 7.46]	
C <sub>648</sub>	2.63 [1.33, 5.21]		4.64 [2.35, 9.19]	

The results of the analysis showed that GSK1265744 plasma exposures were similar following 400 mg IM injections of Cohort 3 and Cohort 8 where different clinical batches were administered. Splitting 400 mg IM into 2-IM injection resulted in a >2-fold increase in plasma GSK1265744 AUC(0-648h), C<sub>max</sub> and C<sub>648</sub>h. Dose splitting did not affect GSK1265744 AUC(0-∞).

### Summary of Formulation Changes and Splitting Injections on GSK1265744 PK Parameters

Plasma PK Parameter	Ratio of GLS Means (90% CI)	
	IM 400mg Cohort 3 vs Cohort 8	IM 400mg (200x2) vs IM 400mg
AUC(0-∞)	1.10 [0.759, 1.58]	1.01 [0.730, 1.41]
AUC(0-648)	0.930 [0.599, 1.44]	2.22 [1.53, 3.23]
C <sub>max</sub>	1.11 [0.666, 1.86]	2.03 [1.37, 3.00]
C <sub>648</sub>	1.04 [0.626, 1.74]	2.34 [1.60, 3.42]

GSK1265744 tissue concentrations were low. Assuming a density of 1 g/mL, median cervical and vaginal tissue concentrations were approximately equivalent to the in vitro PA-IC90

(0.166 µg/mL) at some visits.

### Summary of GSK1265744 Tissue Concentrations by Visit<sup>1</sup>

Tissue Type	Tissue Concentration (µg/g) (n=4/visit)			
	400mg IM unsplit (Cohort 8)		400mg IM split (2x 200mg IM, Cohort 9)	
	Week 2	Week 8	Week 4	Week 12
Cervical	0.081 (NQ- 0.17)	0.096 (0.06 - 0.19)	0.177 (0.07- 0.50)	0.133 (NQ - 0.21) <sup>3</sup>
Vaginal <sup>2</sup>	0.121 (NQ - 0.18)	0.184 (0.09 - 0.44)	0.155 (NQ - 0.90)	0.181 (NQ - 0.35)
Rectal <sup>2</sup>	NQ (NQ - 0.10)	NQ (NQ - 0.05)	0.079 (NQ - 0.20)	0.063 (NQ - 0.08)

<sup>1</sup> median (range)

<sup>2</sup>n=6 samples

<sup>3</sup>n=3 samples

NQ-Non-quantifiable concentration measured as below LLO

Across visits, median cervical and vaginal tissue:plasma ratios ranged from 0.16 to 0.28. Median rectal tissue:plasma ratios were ≤0.08. Linear regression showed good correlation between cervicovaginal tissue concentrations and plasma concentrations.

### Summary of GSK1265744 Tissue:Plasma Ratios by Tissue Type<sup>1</sup>

	400mg IM unsplit (Cohort 8)	400mg IM split (2x 200mg IM, Cohort 9)
Cervical <sup>2</sup>	0.20 (0.0 - 0.40)	0.16(0.0 - 0.4)
Vaginal <sup>3</sup>	0.28 (0.0 - 0.7)	0.19 (0.0 - 0.7)
Rectal <sup>3</sup>	0.00 (0.0 - 0.1)	0.08 (0.0 - 0.2)

<sup>1</sup> median (range)

<sup>2</sup>n=8 unsplit; n=7 split

<sup>3</sup>n=24

## 21. Safety results

Adverse events and serious adverse events (SAEs) were collected from the start of IP and until the final follow-up visit. In addition, SAEs assessed as related to study participation were collected from the time of consent to participation in the study, up to and including any follow-up contact. The most frequent AEs reported in this study are presented below.

Most Frequent (≥2 Subjects in any arm) Adverse Events – On-Therapy	GSK1265744 LAP									
	IM						SC			
	100mg	200mg	400mg	800mg	400mg (200x2)	Pbo	100mg	200mg	400mg (200x2)	Pbo
Safety Population, N	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
Any event n(%)	5 (83)	5 (83)	12 (86)	5 (83)	6 (75)	5 (63)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
Injection site pain	3 (50)	5 (83)	9 (64)	5 (83)	5 (63)	2 (25)	3 (50)	6 (100)	5 (83)	2 (33)
Injection site nodule	1 (17)	0	3 (21)	1 (17)	1 (13)	0	3 (50)	5 (83)	6 (100)	0
Injection site erythema	2 (33)	0	2 (14)	1 (17)	0	0	2 (33)	5 (83)	4 (67)	1 (17)
Headache	1 (17)	2 (33)	4 (29)	1 (17)	4 (50)	3 (38)	3 (50)	5 (83)	0	1 (17)
Cough	2 (33)	1 (17)	0	0	0	2 (25)	0	0	1 (17)	2 (33)
Back pain	0	0	3 (21)	1 (17)	0	0	1 (17)	0	0	0
Nausea	0	0	2 (14)	0	2 (25)	0	1 (17)	0	0	0
Oropharyngeal pain	0	0	1 (7)	1 (17)	0	1 (13)	0	0	0	2 (33)
Vomiting	0	0	2 (14)	0	1 (13)	1 (13)	1 (17)	0	0	0
Sneezing	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)
Pain	0	0	2 (14)	0	0	1 (13)	0	0	0	0
Erythema	0	0	0	0	1 (13)	0	0	2 (33)	0	0
Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 22. Conclusion (summary)

- GSK1265744 was well tolerated as a single injection of 100, 200 and 400 mg IM or 100 and 200 mg SC and as a split injection of 800 mg IM and 400 mg SC. There were no deaths,



drug related SAEs, or withdrawals due to AEs. The most frequent non-injection related AEs were Headache, Nausea and Back pain. Graded lab abnormalities were infrequent, with no laboratory trends identified relative to placebo identified. There were no clinically significant trends in vital signs or ECGs. IM and SC injection related AEs were mild, with injection site pain occurring most frequently followed by erythema and nodule formation.

- LAP administration of GSK1265744 produced prolonged low plasma concentrations in healthy subjects for up to ~1 year in some subjects.
- GSK1265744 apparent terminal half-lives following LAP administration ranged from 25 - 54 days, reflecting rate limiting absorption rather than the terminal phase elimination t<sub>1/2</sub> of ~40 h observed following oral administration.
- Splitting injections increased the rate but not the extent of absorption, and achieved geometric mean C<sub>648h</sub> (4 Wks) above 4\*PA-IC<sub>90</sub> (0.664 µg/mL) in the range of concentrations which produced antiviral response following oral administration in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected subjects. This will also enable loading dose strategy in repeat dose LAP administration.
- Tissue concentrations were low with median tissue:plasma ratios ranging from 16-28% in cervicovaginal tissue and ≤8% in rectal tissue following GSK1265744 400 mg IM. As this dose produced subtherapeutic plasma concentrations based on available oral data, higher LAP doses should provide higher tissue concentrations and may be evaluated in GSK1265744 prevention studies.

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 - 15**  
**Дослідження ID-LAI114433**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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	Сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з підвищенням одноразової дози для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики внутрішньом'язового та підшкірного препарату тривалої дії GSK1265744 у здорових добровольців.  Дослідження LAI114433
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	з [29 вересня 2010] – [20 листопада 2012]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 72 фактична кількість суб'єктів дослідження: 58
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику GSK1265744 LAP після</li> </ul>

	<p>одноразового внутрішньом'язового ( IM) або підшкірного ( SC) введення у здорових добровольців.</p> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідити дозопропорційність фармакокінетичних параметрів GSK1265744 LAP після введення одноразової дози внутрішньовенно або підшкірно.</li> <li>• Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки, якщо це доречно.</li> <li>• Дослідити фармакокінетику ( PK) GSK1265744 у цервіко-вагінальній рідині (CVF), тканині піхви (VT), тканині шийки матки (CT) і тканині прямої кишки (RT) та порівняти з PK GSK1265744 у плазмі крові.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>LA1114433 - сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, з участю спостерігача та суб'єкта, дослідження 1 фази з однократним збільшенням дози для визначення безпеки, переносимості та профілю PK ін'єкцій IM та SC препарату GSK1265744 LAP у здорових суб'єктів. Це дослідження складається зі скринінгового візиту, однієї ін'єкції та подальшого спостереження протягом щонайменше 12 тижнів після ін'єкції.</p> <p>У день 1 учасники в когортах з 1 по 7 були рандомізовані для отримання ін'єкцій ін'єкційної суспензії GSK1265744 IM, ін'єкційної суспензії GSK1265744 SC або плацебо. Суб'єкти в когортах 8 і 9 були рандомізовані для отримання 400 мг GSK1265744 IM в одній ін'єкції 400 мг (когорта 8) або розподілені на дві ін'єкції по 200 мг (когорта 9). Суб'єкти поверталися до клінічного дослідницького підрозділу (CRU) для оцінки на 3, 4, 5, 6, 7, 10 і 14-й дні, 3-й тиждень, 4-й тиждень, 5-й тиждень, 6-й тиждень, 8-й тиждень, 10-й тиждень і 12-й тиждень.</p> <p>Дозування між когортами розділяли щонайменше на 3 тижні, щоб можна було проаналізувати індивідуальні дані з безпеки та PK перед дозуванням наступної когорти. За відсутності проблем з безпекою та переносимістю, наступні когорти отримували дозу щонайменше через 3 тижні після введення останньому суб'єкту в попередній когорті. Жоден суб'єкт не отримував наступну вищу дозу, доки попередня нижча активна доза не була безпечно введена щонайменше 5 суб'єктам.</p> <p>Суб'єкти залишалися в дослідженні протягом щонайменше 12 тижнів після введення досліджуваного препарату (День 1). Через 12 тижнів суб'єктів продовжували спостерігати для оцінки безпеки та PK кожні 4 тижні або частіше, доки концентрація GSK1265744 у плазмі крові не знизиться нижче 0,10µг/мл або доки суб'єкт не завершить 24-й тиждень, а всі побічні реакції (ПР)</p>

	не зникнуть або не стабілізуються, за оцінкою дослідника та спонсора.															
12. Основні критерії включення	Суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років включно на момент підписання інформованої згоди з масою тіла $\geq 50$ кг для чоловіків і $\geq 45$ кг для жінок та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м <sup>2</sup> (включно). Для когорт 3 і 7 маса тіла $\geq 60$ кг для чоловіків і жінок та індекс маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м <sup>2</sup> (включно).															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти були призначені до активного лікування відповідно до графіка рандомізації, згенерованого Discovery Biometrics (DB) до початку дослідження за допомогою валідованого внутрішнього програмного забезпечення. <table border="1" data-bbox="922 571 2085 855"> <thead> <tr> <th>Лікування</th> <th>Лікарський засіб</th> <th>Доза/форма/спосіб застосування</th> <th>Частота/Тривалість</th> <th>Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Когорти 1,2, 3,5, 6 і 7</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 мг/мл/ін'єкція/ІМ ін'єкція (когорти 1-3), SC ін'єкція (когорти 5-7)</td> <td>1 раз</td> <td>101257304</td> </tr> <tr> <td>Когорта 4? 8 та 9</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 мг/мл/внутрішньовенна ін'єкція/ ІМ введення (когорти 4,8, 9)</td> <td>1 раз</td> <td>111279643</td> </tr> </tbody> </table>	Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	Когорти 1,2, 3,5, 6 і 7	GSK1265744	200 мг/мл/ін'єкція/ІМ ін'єкція (когорти 1-3), SC ін'єкція (когорти 5-7)	1 раз	101257304	Когорта 4? 8 та 9	GSK1265744	200 мг/мл/внутрішньовенна ін'єкція/ ІМ введення (когорти 4,8, 9)	1 раз	111279643
Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії												
Когорти 1,2, 3,5, 6 і 7	GSK1265744	200 мг/мл/ін'єкція/ІМ ін'єкція (когорти 1-3), SC ін'єкція (когорти 5-7)	1 раз	101257304												
Когорта 4? 8 та 9	GSK1265744	200 мг/мл/внутрішньовенна ін'єкція/ ІМ введення (когорти 4,8, 9)	1 раз	111279643												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти були розподілені на групи плацебо відповідно до графіка рандомізації, сформованого Discovery Biometrics (DB) до початку дослідження за допомогою валідованого внутрішнього програмного забезпечення. <table border="1" data-bbox="878 995 2119 1134"> <thead> <tr> <th>Лікування</th> <th>Лікарський засіб</th> <th>Доза/форма/спосіб застосування</th> <th>Частота/Тривалість</th> <th>Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Когорта 1 - 7</td> <td>Плацебо</td> <td>Стерильний розчин для ін'єкцій</td> <td>1 раз</td> <td>101256488</td> </tr> </tbody> </table>	Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	Когорта 1 - 7	Плацебо	Стерильний розчин для ін'єкцій	1 раз	101256488					
Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії												
Когорта 1 - 7	Плацебо	Стерильний розчин для ін'єкцій	1 раз	101256488												
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозі $\leq 2$ грамів на добу був дозволений, стероїди призначалися після консультації з медичним монітором GSK, за винятком випадків невідкладної медичної допомоги. Інші супутні препарати розглядалися в кожному конкретному випадку в рамках Медичного моніторингу GSK. Всі супутні препарати, які приймалися під час дослідження, були записані в CRF. Мінімальна вимога полягала в тому, що потрібно було записати назву препарату та дату його прийому.															
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.															

	<p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GSK1265744 Фармакокінетичні параметри LAP після введення одноразової дози в/м або в/в: площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до останньої кількісно вимірюваної часової точки (<math>AUC(0-t)</math>), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності (<math>AUC(0-\infty)</math>), максимальна концентрація, що спостерігається (<math>C_{max}</math>), час до максимальної концентрації, що спостерігається (<math>t_{max}</math>), концентрація через 1 місяць після прийому дози (<math>C_{720}</math> годин), уявний період напіввиведення з термінальної фази при застосуванні ЛАП (<math>t_{1/2}</math>), лямбда z як показник константи швидкості всмоктування (<math>\lambda z</math>).</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GSK1265744 Параметри LAP PK: час затримки всмоктування (<math>t_{lag}</math>) та уявний кліренс (<math>CL/F</math>, LAP) після прийому одноразової дози, <math>AUC\%ex</math>.</li> <li><math>AUC(0-\infty)</math>, <math>AUC(0-\infty)</math>, <math>C_{max}</math> та <math>C_{720}</math> годин після одноразового прийому різних доз для оцінки пропорційності дози.</li> <li>Концентрації GSK1265744 у CVF, CT, VT, RT і плазмі крові та відношення концентрації CVF, CT, VT і RT до концентрації у плазмі крові.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	GSK1265744 Параметри безпеки та переносимості LAP, включаючи ПР, клініко-лабораторні показники, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Основними цілями цього дослідження були вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових доз препарату GSK1265744 LAP. Жодних формальних статистичних гіпотез не перевірялося. Там, де це було доцільно, використовувався оціночний підхід, і були побудовані точкові оцінки та довірчі інтервали (CI). Дані концентрації-час у плазмі GSK1265744 аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 5. 2 або вище, і оцінювали такі фармакокінетичні параметри після введення одноразової дози внутрішньовенно або підшкірно: площа під кривою "концентрація в плазмі - час" від нуля до останньої кількісно вимірюваної точки часу ( $AUC(0-t)$ ), площа під кривою "концентрація в плазмі - час" від нуля до нескінченності ( $AUC(0-\infty)$ ), максимальна концентрація, що спостерігається ( $C_{max}$ ), час до максимальної концентрації, що спостерігається ( $t_{max}$ ), концентрація через 1 місяць після введення ( $C_{720}$ годин), уявний період напіввиведення в термінальній фазі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом у дослідженні взяли участь 72 суб'єкти, які отримували дозу. П'ятдесят вісім суб'єктів завершили дослідження і 14 суб'єктів припинили дослідження (7 [10%] суб'єктів втратили можливість подальшого спостереження і 7 [10%] суб'єктів відкликали свою згоду). Більшість

учасників дослідження були білими (81%), не латиноамериканцями/латиноамериканцями (79%) і чоловіками (54%). Середній вік становив 35,1 року (діапазон: 18 до 55 років).

	GSK1265744 LAP									
	IM					SC				
	100 мг	200 мг	400 мг	800 мг	400мг (200x2)	Pbo	100 мг	200 мг	400мг (200x2)	Pbo
<b>Демографічні дані</b>	IM					SC				
Вік (років), Середнє значення (SD)	343 (9,65)	34,2 (11,91)	361(9 56)	397 (1328)	30,4(7,91)	355 (10 73)	34,5 (13,34)	300 (6,63)	412(760)	348
Стать, n (%)	IM					SC				
Жіноча:	4 (67)	2 (33)	7 (50)	2 (33)	4 (50)	5 (63)	1 (17)	2 (33)	2(33)	4 (67)
Чоловча:	2 (33)	4 (67)	7 (50)	4 (67)	4 (50)	3 (38)	5 (83)	4 (67)	4 (67)	2 (33)
BMI (кг/м <sup>2</sup> ), Середнє значення (SD)	23,90 (2-89)	25.51 (3,15)	26.68 (288)	26,64 (258)	24,48(3,86)	2701 (268)	2616 (3-10)	24,40 (2,89)	2841 (1 56)	25.07 (3 501)
Зріст (см), Середнє значення (SD)	166,2 (97)	175,8(7,7)	168,4 (5,2)	171,0 (86)	168,9(6,3)	168,5 (102)	176 3(56)	1705 (62)	174,5 (4,7)	1732 (7-4)
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	65,9(8,8)	786 (7,8)	75,9 (10,8)	77,9 (10,0)	304(7,9)	76,5 (8,6)	81,7 (126)	714 (124)	86,4(4,1)	74.62 (5,8)
<b>Етнічна приналежність, n (%)</b>										
Іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (50)	0	2(14)	1 (17)	4 (50)	1 (13)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (50)	6 (100)	12 (36)	5 (83)	4 (50)	7 (88)	4(67)	5(83)	<(67)	5(83)
<b>Раса, n (%)</b>										
Афро-американського/африканського походження	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
Білошкірі/європейського походження	0	2(33)	2 (14)	0	1(13)	3 (38)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)

## 20. Результати ефективності

Індивідуальні параметри PK GSK1265744 у плазмі крові після введення внутрішньовенної та пероральної доз наведені в таблиці нижче. Всмоктування GSK1265744 з місць ін'єкцій депо починалася протягом 4 годин, часу першого відбору проб, після введення LAP, оскільки у жодного суб'єкта не спостерігалось жодного лаг-часу. Профілі концентрації у плазмі крові у часі відповідали тривалому застосуванню, з низькими значеннями C<sub>max</sub>, пролонгованими середніми значеннями t<sub>max</sub> від 6 до 69 днів та вимірюваними концентраціями у деяких суб'єктів до ~1 року після прийому дози. Крім того, видима термінальна фаза t<sub>1/2</sub>, яка відображає етап обмеження швидкості всмоктування з місця депонування, а не елімінації з плазми, є подовженою, з середніми геометричними значеннями в діапазоні від 25 до 54 днів. Розділене дозування LAP - 400 мг (200 мг × 2) в/в та в/м, а також 800 мг (400 мг × 2) в/в - досягало середнього геометричного значення C<sub>648h</sub> (4 тижні) вище 4\*PA-IC<sub>90</sub>.

Резюме вибраних фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 після ІМ та SC прийому одноразової дози

PK параметр	Лікування							
	ІМ					SC		
	100 мг	200 мг	400 мг	400мг (200x2)	800 мг (400x2)	100 мг	200 мг	400 мг (200x2)
n	6	6	14	8	6	6	6	6
AUC(0-648) (мкг. год/мл)	118 (74,9)	136 (26,0)	290 (46,2)	644 (61,7)	1497 (79,2)	90,7 (36,7)	265 (41,1)	368 (54,3)
AVC(0-1992) (пг. WmL)	320 (75,4)	502 (30,4)	9533 (54,3)	1798 (50,6)	3851 (50,8)	3294 (45,5)	8524 (35,8)	1292 (61,8)
AUC(0-t) (пг. WmL)	607 (43,3)	1068 (37,4)	1921 (60,9)	2445 (52,7)	5651 (17,5)	433 (102)	1005 (85,7)	2402 (16,1)
AUC(0-∞) (пг. WmL)	9205 (12,3)	1234 (34,6)	26526 (29,8)	2687 (53,0)	5872 (12,6)	6894 (24,0)	17065 (26)	2734 (22,3)
Сmax (мкг/мл)	0,2 (58,6)	0,3 (28,9)	0,7 (55,2)	1,4 (53,4)	3,3 (75,1)	0,2 (62,1)	0,5 (48,6)	0,9 (83,4)
Tmax2 (день)	9,00 (4,0- 83,0)	44,50 (27,0- 170,1)	69,00 (2,0- 213,0)	13,00 (4,0-84,2)	7,58 (5,0- 147,0)	16,50 (4,0-55,0)	6,00 (3,0- 27,0)	27,00 (3,0-83,0)
C648h (мкг/мл)	0,1 (82,7)	0,2 (37,0)	0,4 (54,6)	1,1 (49,3)	2,0 (76,9)	0,1 (60,8)	0,4 (69,1)	0,7 (96,6)
CL/F (л/год)	0,15 (12,3)	0,1 (34,6)	0,16 (29,8)	0,1 (53,0)	0,1 (12,5)	0,14 (24,0)	0,15 (2,6)	0,1 (22,3)
t1/2 (днів)	33,37 (66,8)	53,9 (32,2)	38,36 (57,3)	31,78 (61,8)	25,4 (51,7)	50,44 (76,9)	42,75 (53,1)	42,8 (52,0)

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

<sup>2</sup> медіана (діапазон)

<sup>3</sup>n=13; <sup>4</sup>n=5; <sup>5</sup>n=4; <sup>6</sup>n=10; <sup>7</sup>n=3; <sup>8</sup>n=7

Результати оцінки пропорційності дози за моделлю Power показали, що експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразової ін'єкції в/в зростали менше, ніж пропорційно дозі, в діапазоні доз від 100 мг до 400 мг. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після розділених в/в ін'єкцій (400 мг та 800 мг в/в) зростали дещо більше, ніж пропорційно дозі, за винятком C<sub>648</sub>. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після ін'єкції SC зростали приблизно пропорційно дозі в діапазоні доз від 100 мг до 400 мг.

**Резюме пропорційності дози одноразової дози препарату GSK1265744 РК з використанням степеневі моделі**

спосіб застосування	Параметр	Нахил	90% – довірчий інтервал
Одноразова ін'єкція IM	AUC(0-648)	0,696	[0.415,0.978]
	AUC(0-∞)	0,814	[0.601,1.03]
	C <sub>648</sub>	0,794	[0.482,1.11]
	C <sub>max</sub>	0,722	[0.437,1.01]
Дві ін'єкції IM	AUC(0-648)	1,22	[0.347,2.08]
	AUC(0-∞)	1,13	[0.588,1.67]
	C <sub>648</sub>	0,891	[0.105,1.68]
	C <sub>max</sub>	1,26	[0.456,2.06]
SC	AUC(0-648)	1,01	[0.681,1.34]
	AUC(0-∞)	0,987	[0.820,1.15]
	C <sub>648</sub>	1,11	[0.627,1.59]
	C <sub>max</sub>	1,02	[0.586,1.44]

Результати оцінки пропорційності дози за допомогою варіаційного аналізу ANOVA показали, що експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразового в/в введення зростали менше, ніж пропорційно дозі, при збільшенні дози від 100 мг до 200 мг та від 100 мг до 400 мг. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові зростали більш ніж пропорційно дозі при збільшенні дози від 100 мг до 800 мг, за винятком AUC(0-∞). Дві ін'єкції IM також призводили до більш ніж пропорційного до дози збільшення експозиції GSK1265744 у плазмі крові, за винятком AUC(0-∞). Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразової ін'єкції SC зростали більш ніж пропорційно дозі зі збільшенням дози від 100 мг до 200 мг. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразової ін'єкції SC зростали приблизно пропорційно дозі зі збільшенням дози від 100 мг до 400 мг.



**Резюме пропорційності дози одноразової дози GSK1265744 PK за допомогою ANOVA**

Плазма GSK1265744 PK Параметр	Середнє співвідношення GLS [90% CI]			
	IM200 проти IM100	IM400 проти IM100	IM800 проти IM100	IM400 (200x2) проти IM100
AUC(0-∞)	1,34 [0,932, 1,93]	2,88 [2,07, 4,03]	6,39 [4,44, 9,19]	2,92 [2,07, 4,13]
AUC(0-648)	1,16 [0,690, 1,93]	2,46 [1,59, 3,81]	12,7 [7,60, 21,3]	5,47 [3,38, 8,86]
Cmax	1,25 [0,752, 2,06]	2,58 [1,69, 3,95]	12,5 [7,55, 20,7]	5,23 [3,27, 8,38]
C648	1,51 [0,883, 2,57]	2,93 [1,86, 4,60]	12,7 [7,45, 21,7]	6,85 [4,16, 11,3]
SC	SC200 проти SC100		SC400 проти SC100	
AUC(0-∞)	2,48 [1,96, 3,14]		3,97 [3,21, 4,91]	
AUC(0-648)	2,92 [1,90, 4,49]		4,05 [2,64, 6,23]	
Cmax	2,58 [1,41, 4,72]		4,08 [2,23, 7,46]	
C648	2,63 [1,33, 5,21]		4,64 [2,35, 9,19]	

Результати аналізу показали, що експозиції GSK1265744 у плазмі крові були подібними після внутрішньовенних ін'єкцій 400 мг у Когорті 3 та Когорті 8, де застосовувалися різні клінічні серії. Розділення 400 мг IM на 2 ін'єкції призводило до >2-кратного збільшення AUC(0-648h), Cmax та C648h GSK1265744 у плазмі, а також Cmax та C648h GSK1265744. Розщеплення дози не впливало на AUC(0-∞) GSK1265744.

**Підсумок змін формуляції та розщеплення ін'єкцій за параметрами PK GSK1265744**

PK параметри у плазмі	Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % CI)	
	IM 400мг Когорта 3 проти Когорти 8	IM 400мг (200x2) проти IM 400мг
AUC(0-∞)	1,10 [0,759, 1,58]	1,01 [0,730, 1,41]
AUC(0-648)	0,930 [0,599, 1,44]	2,22 [1,53, 3,23]
Cmax	1,11 [0,666, 1,86]	2,03 [1,37, 3,00]
C648	1,04 [0,626, 1,74]	2,34 [1,60, 3,42]

Концентрації GSK1265744 у тканинах були низькими. Припускаючи щільність 1 г/мл, середні концентрації в тканинах шийки матки та піхви були приблизно еквівалентні концентраціям in vitro

РА-IC90 (0,166µг/мл) під час деяких візитів.

**Зведені дані про концентрації в тканинах GSK1265744 за візитами<sup>1</sup>**

Тип тканини	Концентрація в тканині (мкг/г) (n=4/візит)			
	400 мг внутрішньовенно без розщеплення (когорта 8)		400 мг внутрішньовенно (2 рази по 200 мг внутрішньовенно, когорта 9)	
	Тиждень 2	Тиждень 8	Тиждень 4	Тиждень 12
Шейний	0., 81 (NQ- 0,17)	0,0% (0,06 - 0,19)	0.177 (0.07-0.50)	0.133 (NQ-0.21) <sup>3</sup>
Вагінальний <sup>2</sup>	0.121 (NQ-0.18)	0.184 (0.09 - 0.44)	0.155 (NQ-0.90)	0.181 (NQ - 0.35)
Ректальний <sup>2</sup>	NQ (NQ - 0.10)	NQ (NQ - 0.05)	0.079 (NQ - 0.20)	0.063 (NQ - 0.08)

<sup>1</sup> медіана (діапазон)

<sup>2</sup>n=8 зразків

<sup>3</sup>n=3 зразки

NQ - нестабільна концентрація, виміряна як нижче LLO

Середнє співвідношення тканин шийки матки та піхви до плазми крові під час візитів коливалось від 0,16 до 0,28. Середнє співвідношення тканин прямої кишки до плазми становило ≤0,08.

Лінійна регресія показала хорошу кореляцію між концентраціями в тканинах шийки матки та плазмі крові.

**Резюме співвідношення тканина: плазма GSK1265744 за типами тканин<sup>1</sup>**

	400 мг внутрішньовенно без розщеплення (когорта 8)	400мг 114 дроблення (2 рази по 200мг IM, Когорта 9)
Шейний <sup>2</sup>	0.20 (0.0-0.40)	0.16(0.0-0.4)
Вагінальний <sup>3</sup>	0,28 (0,0 -0,7)	0,19 (0,0-0,7)
Ректальний <sup>3</sup>	0,00 (0,0-0,1)	0,08 (0,0-0,2)

<sup>1</sup> медіана (діапазон)

<sup>2</sup>n=8 нерозділених; n=7 розділених

<sup>3</sup>n=24

## 21. Результати безпеки

Побічні реакції та серйозні побічні явища (СПЯ) збирали від початку IP і до завершального візиту для спостереження за пацієнтом. Крім того, СПЯ, які були оцінені як пов'язані з участю в дослідженні, збиралися з моменту отримання згоди на участь у дослідженні до будь-якого подальшого контакту включно. Найчастіші ПР, про які повідомлялося в цьому дослідженні, наведені нижче.

Найчастіші (≥2 суб'єкти в кожній групі дослідження) побічні реакції - на фоні терапії	GSK1265744 LAP									
	IM						SC			
	100 мг	200 мг	400 мг	800 мг	400мг (200x2)	Pbo	100 мг	200 мг	400мг (200x2)	Pbo
Вибірка для оцінки безпеки, N	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
БУДЬ-ЯКЕ n (%)	5(83)	5 (83)	12 (86)	5(83)	6 (75)	5 (63)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
Біль у місці введення	3(50)	5 (83)	9 (64)	5 (83)	5 (63)	2 (25)	3 (50)	6 (100)	5 (83)	2 (33)
вузол на місці введення	1(17)	0	3(21)	1 (17)	1 (13)	0	3(50)	5 (83)	6 (100)	0
Еритема у місці введення	2(33)	0	2(14)	1 (17)	0	0	2(33)	5 (83)	4 (67)	1 (17)
Головний біль	1(17)	2 (33)	4 (29)	1 (17)	4 (50)	3 (38)	3 (50)	5 (83)	0	1(17)
Кашель	2(33)	1 (17)	0	0	0	2(25)	0	0	1(17)	2 (33)
Біль у спині	0	0	3(21)	1 (17)	0	0	1(17)	0	0	0
Нудота	0	0	2(14)	0	2(25)	0	1(17)	0	0	0
Орофарингеальний біль	0	0	1(7)	1 (17)	0	1(13)	0	0	0	2(33)
Блювання	0	0	2(14)	0	1(13)	1 (13)	1 (17)	0	0	0
Чхання	0	0	1(7)	0	0	0	0	0	2(33)	1 (17)
Біль	0	0	2(14)	0	0	1(13)	0	0	0	0
Еритема	0	0	0	0	1(13)	0	0	2(33)	0	0
Ринорея	0	0	0	0	0	0	0	0	2(33)	1 (17)
Креатинфосфокіназа крові підвищена	2(33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 22. Висновок (заклучення)

- GSK1265744 добре переносився у вигляді одноразової ін'єкції 100, 200 і 400 мг в/м або 100 і 200 мг SC, а також у вигляді роздільної ін'єкції 800 мг внутрішньом'язово і 400 мг SC. Не було

zareestrowano letalnih wipadkiv, NJ, pow'jazanih iz likarskim zasobom abo wipadkiv dostrokovogo zavrshennja uchasiti u doslidzhenni cherez NJ. Najchastishimi nein'ekciijnimi PR buh golownij bil, nudota ta bil u spini. Graduujowan laboratorni widxilennja buh nechastimi, pri c'omu ne buh вияwleno jodnih laboratornih tendenciij porivnjanu z placebo. Kliniwno znawuwnih tendenciij u jittewo wawjliwih pokaznikah abo EKG ne sposterigalosja. PR, pow'jazani z in'ekcijami IM ta SC, buh legkimi, najchastishe winikaw bil u misci in'ekcii, jkij suprowodjuwawsja eritemoju ta utworennjam wuzlikiv.

- Wwedennja preparatu GSK1265744 cherez LAP prizwodiwo do trivalih nizkikh koncentraciij u plazmi krowi u zdrowih sub'ektiw protjagom ~1 roku u деяких sub'ektiw.
- GSK1265744 widimij kincewij periwd napiwwwedennja piwlia zastosuwannja LAP stanowiw wid 25 do 54 dniw, sho widobrajae shwidkist, jka obmejuе wsmoktuwannja, a ne kincewu fazu eliminiacii t1/2 ~ 40 godin, jka sposterigat'sja piwlia peroral'nogo zastosuwannja.
- Rozdileni in'ekcii zbilshuwali shwidkist, ale ne stupinь wsmoktuwannja, i dosjagali sered'nogo geometrichnogo znawennja C648h (4 tiwni) wisse 4\*PA-IC90 (0,664µg/ml) w diapazoni koncentraciij, jki wiklikali protiwirusnu widpowidь piwlia peroral'nogo zastosuwannja u sub'ektiw, infikowanih wirusom imunodeficitu ludini (WIL). Ce takozh dozowitь zastosuwati strategiju zawanjennja dozi pri powtornomu wwedenni LAP.
- Koncentracii w tkaninah buh nizkimi z serednim spiwidnoshennjam tkanina: plazma w mezhah 16-28% u cewrikal'no-wagin'al'nij tkanini ta ≤8% u tkanini prjamoj kishki piwlia wwedennja 400 mg GSK1265744 wnutrishnjom'jazowo. Oskilьki cja doza dosjagala subterapewtichnih koncentraciij u plazmi, wihodjachi z najwnih peroral'nih danih, wicci dozi LAP powinni zabezpechuwati wicci koncentracii u tkaninah, sho moze buti ocineno u profi'laktichnih doslidzhennjah GSK1265744.

Zajawnik (wlasnik reestracijnogo poswidchennja)

(pidpis)

Karen Grejnjer (Karen Grainger)  
Wice-prezident, Keriwnik widdilu normatiwno-prawowogo reguluwannja  
WiiV Helsker (WiiV Healthcare)

{Porjadow dopowneno nowim dodatkom 30 zgidno z Nakazom MOZ Ukraїni № 1528 wid 27.06.2019 }

**Pereklad wikonaw:**

Menedjer z reguljatornih pitanj ta reestracii TOB GlaksoSmitKljajn Farmasjotikalс Ukraїna  
Marinjako Ludmila

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

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Randomized, Open Label Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects  Study LAI115428
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [10May2012] – [27November2013]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 40 actual: 32
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<b>Primary:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>To investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of GSK1265744 LA (744 LA) following each intramuscular or subcutaneous dose in healthy subjects.</li> </ul>

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

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

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

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

**Monthly Dosing:**

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

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

**Quarterly Dosing:**

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

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

TMC278, see Table above in Item #13

15. Concomitant therapy

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

	<p>described in Protocol Section 9.2). All concomitant medications, blood products, and vaccines taken during the study were recorded in the eCRF with dates of administration.</p> <p>Oral formulations of 744 were administered 4 hours before or 6 hours after taking antacid products containing divalent cations (e.g., aluminium and magnesium), and 4 hours before or 12 hours after H2-antagonists. Concurrent administration of multivitamins with oral 744 was acceptable.</p> <p>Oral or topical hormonal contraceptives were acceptable if the subject agreed to use a double barrier method along with the hormonal contraceptive, condom and occlusive cap (diaphragm or cervical/vault caps) plus spermicidal agent (foam/gel/film/cream/suppository). Injectable contraceptives were not permitted.</p>
<p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p>	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 LA PK parameters following single and repeat dose intramuscular or subcutaneous administration: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (<math>AUC(0-\tau)</math>), maximum observed concentration (<math>C_{max}</math>), time to maximum observed concentration (<math>t_{max}</math>), concentration at the end of the dosing interval (<math>C_{\tau}</math>).</li> <li>• 744 PK parameters following repeat dose oral administration: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (<math>AUC(0-\tau)</math>), maximum observed concentration (<math>C_{max}</math>), time to maximum observed concentration (<math>t_{max}</math>), concentration at the end of the dosing interval (<math>C_{\tau}</math>).</li> <li>• TMC278 LA PK parameters following single and repeat dose intramuscular administration: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (<math>AUC(0-\tau)</math>), maximum observed concentration (<math>C_{max}</math>), time to maximum observed concentration (<math>t_{max}</math>), concentration at the end of the dosing interval (<math>C_{\tau}</math>).</li> </ul> <p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 744 LA and TMC278 LA PK parameters: apparent clearance (<math>CL/F_{LA}</math>) following single and repeat dose administration.</li> <li>• 744 LA <math>AUC(0-\tau)</math>, <math>C_{max}</math>, and <math>C_{\tau}</math> following each dose administration at different doses</li> </ul>



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

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

Demographics	Oral lead-in period (N=47)	Cohort 1 (n=10)	Cohort2 (n=10)	Cohort3 (n=10)	Cohort4 (n=10)
Age in Years, Mean (SD)	39.5 (13.85)	39.6 (12.96)	36.5 (13.74)	43.0 (14.02)	42.4 (15.79)
Sex, n (%)					
Female:	17 (36)	4 (40)	4 (40)	4 (40)	4 (40)
Male:	30 (64)	6 (60)	6 (60)	6 (60)	6 (60)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mean (SD)	26.13 (2.86)	28.11 (2.96)	24.41 (3.03)	26.84 (2.47)	25.26 (2.23)
Height (cm), Mean (SD)	173.8 (8.58)	175.8 (6.41)	174.3 (9.74)	171.6 (9.26)	172.3 (9.44)
Weight (kg), Mean (SD)	79.18 (11.94)	87.19 (11.89)	74.49 (13.66)	79.02 (9.45)	75.07 (9.74)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino:	4 (9)	0	1 (10)	2 (20)	0
Not Hispanic or Latino:	43 (91)	10 (100)	9 (90)	8 (80)	10 (100)
Race, n (%)					
African American/African Heritage	10 (21)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	3 (30)
Asian – East Asian Heritage	1 (2)	0	0	0	1 (10)
White – White/Caucasian/European Heritage	35 (74)	7 (70)	9 (90)	9 (90)	5 (50)
Mixed Race	1 (2)	0	0	0	1 (10)

20. PK results

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

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

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

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

ND = none determined

1 geometric mean (CV%)

2 median (range)

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

Individual plasma TMC278 PK parameters following IM administration are listed and are summarized by treatment. Selected PK parameters summarized by treatment are also presented in the table below. Similar to 744, data were insufficient to report TMC278  $\lambda_z$  and t1/2 for most subjects following the 1200 mg IM loading dose (TMC278 Dose 1). These parameters were reportable more frequently following TMC278 Dose 2 of the monthly regimens where PK sampling continued beyond the 28-day dosing interval.

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

Treatment	n	AUC(0- $\tau$ ) (ng.h/mL)	CL/F (L/hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub><math>\tau</math></sub> (ng/mL)	$\lambda$ -z (1/day)	t1/2 (day)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (day)
<b>Cohort 2</b>								
GSK744 LA 200mg IM + TMC1200mg IM LD	9	52762 (51)	25.9 <sup>3</sup> (50)	109 (53)	61.6 (64)	0.05 <sup>4</sup>	13.9 <sup>4</sup> (11)	6.00 (1.8-20.0)
GSK744 LA 200mg IM +	9	74420 (35)	12.1 (35)	168 (37)	79.1 (44)	0.02 <sup>5</sup>	36.0 <sup>5</sup> (21)	6.00 (2.0-13.0)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

months in subjects.

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

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

Data reported in days as median (range)

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

Data reported in days as median (range)

**Non-ISR AEs**

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

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

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

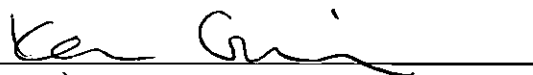
22. Conclusion (summary)

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

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

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

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Karen Grainger  
VP, Head of Regulatory Affairs  
ViiV Healthcare

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
4. Проведені дослідження:	✓ так      ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите дослідження з вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики повторних доз внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій препаратів тривалої дії GSK1265744 та тривалої дії TMC278 у здорових дорослих суб'єктів  Дослідження LA115428
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [10 травня 2012] – [27 листопада 2013]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 40 фактична кількість суб'єктів дослідження: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинні:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику ( PK) GSK1265744 LA (744 LA) після кожної внутрішньом'язової або підшкірної дози у здорових суб'єктів.</li> </ul>

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

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

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

Опис кожного режиму наведено в таблиці нижче:

**Щомісячна доза:**

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

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

**Щоквартальне дозування:**

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

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

TMC278, див. таблицю вище в пункті # 13

15. Супутня терапія

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

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

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



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні дані	Пероральний період перорального прийому (N=47)	Когорта 1 (n=10)	Когорта 2 (n=10)	Когорта 3 (n=10)	Когорта 4 (n=10)
	Вік (років), Середнє значення (SD)	39,5(13,85)	39,6 (12,96)	36,5 (13,74)	43,0 (14,02)	42,4 (15,79)
	Стать, n (%)					
	Жіноча:	17(36)	4(40)	4(40)	4(40)	4(40)
	Чоловіча:	30 (64)	6(60)	6(60)	6(60)	6(60)
	BMI (кг/ м2), Середнє значення (SD)	26,13 (2,86)	28,11 (2,96)	24,41 (3,03)	26,84 (2,47)	25,26 (2,23)
	Зріст (см), Середнє значення (SD)	173,8 (8,58)	175,8 (6,41)	174,3 (9,74)	171,6 (9,26)	172,3 (9,44)
	Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	79,18 (11,94)	87,19 (11,89)	74,49 (13,66)	79,02 (9,46)	75,07 (9,74)
	Етнічна приналежність, n (%)					
	Іспанського чи латиноамериканського походження:	4 (9)	0	1(10)	2 (20)	0
	Не іспанського чи латиноамериканського походження:	43 (91)	10 (100)	9 (90)	8 (80)	10 (100)
	Раса, n (%)					
	Афро-американського/африканського походження	10 (21)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	3 (30)
	Азіатське- східноазіатського походження	1(2)	0	0	0	1(10)
	Білошкірі - Білошкірі/європейського походження	35(74)	7(70)	9(90)	9(90)	5(50)
	Змішана раса	1(2)	0	0	0	1(10)
20. Результати ефективності	<p>Індивідуальні параметри 744 РК плазми після перорального, внутрішньовенного та в/в введення доз наведені та підсумовані за видами лікування. Вибрані параметри РК, узагальнені за методами лікування, також представлені в таблиці нижче. Враховуючи відносно короткий 28-денний інтервал дозування для когорт щомісячного дозування (когорти з 1 по 3) порівняно з оцінками уявного періоду напіввиведення, даних було недостатньо, щоб повідомити про 744 LA Іz та уявний t1/2 для будь-яких суб'єктів, які отримували навантажувальну дозу 800 мг внутрішньовенно, та для всіх суб'єктів, окрім одного, які отримували дозу 2 або 3. Ці параметри частіше реєструвалися після дози 4 щомісячної схеми лікування, коли відбір зразків РК продовжували після 28-денного інтервалу дозування, а також після обох доз щоквартальної схеми лікування 800 мг ІМ (когорта 4).</p>					
	<p>Резюме параметрів плазми 744 LA РК після повторного перорального, внутрішньовенного та в/в введення дози1</p>					

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

IM LD								
400 мг IM TMC600 мг IM	10	2473 (26)	0,16 (26)	4,41 (31)	3,27 (27)	0,02 <sup>8</sup> (30)	30,5 <sup>9</sup> (37)	6,00 (2,0-13,1)
<b>Когорта 4</b>								
800 мг IM Q1	10	2917 (53)	0,27 <sup>6</sup> (61)	2,70 (99)	0,74 (97)	0,03 <sup>12</sup> (39)	23,9 <sup>12</sup> (40)	16,50 (2,0-83,0)
800 мг IM Q2	9	4468 (52)	0,18 (53)	3,31 (59)	1,10 (140)	0,02 <sup>7</sup> (77)	26,8 <sup>7</sup> (62)	15,00 (6,0-42,0)
800 мг IM Q1, Q2 Загалом	19	3570 (57)	0,21 <sup>13</sup> (59)	2,97 (79)	0,89 (116)	0,03 <sup>14</sup> (55)	24,9 <sup>14</sup> (47)	15,00 (2,0-83,0)
<p>НД = немає даних  1 середнє геометричне (CV%)  2 медіана (діапазон)  <sup>3</sup>n=12; <sup>4</sup>n=2; <sup>5</sup>n=3; <sup>6</sup>n=7; <sup>7</sup>n=4; <sup>8</sup>n=20; <sup>9</sup>n=6; <sup>10</sup>n=10; <sup>11</sup>n=1; <sup>12</sup>n=5; <sup>13</sup>n=16; <sup>14</sup>n=9</p>								
<p>Індивідуальні параметри TMC278 PK плазми після внутрішньовенного введення наведені та підсумовані за лікуванням. Вибрані параметри PK, узагальнені за методами лікування, також представлені в таблиці нижче. Як і в дослідженні 744, даних було недостатньо, щоб повідомити про TMC278 λz і t1/2 для більшості суб'єктів після введення навантажувальної дози 1200 мг внутрішньовенно (TMC278 Доза 1). Ці параметри частіше реєструвалися після прийому дози 2 препарату TMC278 у місячних схемах, де відбір зразків PK продовжувався після 28-денного інтервалу між прийомами.</p>								
<b>Резюме параметрів плазми TMC278 PK після повторного введення внутрішньовенної дози 1</b>								
Лікування	n	AUC(0-τ) (нг/мл)	CL/F (л/год)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	C <sub>τ</sub> (нг/мл)	λ-z (1 / день)	t1/2 (день)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (день)
<b>Когорта 2</b>								
GSK744 LA 200 мг IM TMC1200 мг IM LD	9	52762 (51)	25,9 <sup>3</sup> (50)	109 (53)	61,6 (64)	0,05 <sup>4</sup>	13,9 <sup>4</sup> (11)	6,00 (1,8-20,0)
GSK744 LA 200 мг IM TMC900 мг IM	9	74420 (35)	12,1 (35)	168 (37)	79,1 (44)	0,02 <sup>5</sup>	36,0 <sup>5</sup> (21)	6,00 (2,0-13,0)

	<b>Когорта 3</b>								
	GSK744 LA 400 мг IM TMC1200 мг IM LD	10	52703 (29)	22,3 <sup>6</sup> (31)	108 (30)	64,0 (34)	НД	НД	6,00 (2,0- 28,0)
	GSK744 LA 400 мг IM TMC600 мг IM	10	63656 (34)	9,43 (34)	126 (32)	78,9 (39)	0,02 <sup>6</sup> (29)	41,9 <sup>6</sup> (20)	9,50 (2,0- 27,0)
	НД = немає даних <sup>1</sup> середнє геометричне (CV%) <sup>2</sup> медіана (діапазон) <sup>3</sup> n=7; <sup>4</sup> n=2; <sup>5</sup> n=5; <sup>6</sup> n=6								
21. Результати безпеки	У всіх суб'єктів у 4-х когортах (когортах 1, 2, 3 і 4), які отримували ін'єкції LA, спостерігалася щонайменше одна АЕ, і найчастішими ПР були реакції у місці введення (ISR) у всіх когортах. Всі ПР при лікуванні тільки препаратом 744 та всі ПР при лікуванні препаратом 744 LA та препаратом TMC278 LA були підсумовані.								

**Зведення всіх ПР за когортами (клас SOC)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дані подано в днях як медіану (діапазон)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дані подано в днях як медіану (діапазон)

**Не пов'язані з ISR ПР**

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



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

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

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

**22. Висновок (заклучення)**

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

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

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

**Переклад виконав:**

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



**Clinical Trial Report - 17**  
**Study ID-LAI117008**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p><b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b>  Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p><b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b>  Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company)  Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance  Fleurus, 6220  Belgium</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>An Open Label, Non-Randomized, Mass Balance Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C-GSK1265744 Administered as a Single Oral Dose and a Placebo-Controlled, Randomized Study to Describe the Pharmacokinetics of a Supratherapeutic Dose of GSK1265744 in Healthy Adult Subjects.</p> <p>Study LAI117008</p>
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [08May2013] – [10July2013]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	<p><b>Part A:</b>  planned: 6  actual: 6</p> <p><b>Part B:</b>  planned: 10  actual: 9</p>

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

cohort of 6 healthy adult male subjects.

**Study Design: Part A**

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

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

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

**Study Design: Part B**

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

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

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

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



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

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

20. PK results

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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


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

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

21. Safety results

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

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

22. Conclusion (summary)	<p><b>Part A</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• A single oral dose of [14C]-GSK1265744 (mean 26.7 mg as the free acid (70.2 µCi)) was well tolerated during this study in healthy adult males. No deaths, nonfatal SAEs, or withdrawals due to AEs were reported. AEs were reported with a low incidence, all of which were considered mild in intensity.</li><li>• The total mean recovery was 85.3% of the administered dose with a mean recovery of 58.5% in feces and 26.8% in urine.</li><li>• GSK1265744 was the predominant circulating compound in plasma.</li><li>• GSK1265744 and radioactivity tmax and t1/2 were similar, and exposures to radioactivity were approximately 2-fold higher in plasma than in blood.</li><li>• GSK1265744 was observed to be present in all duodenal bile samples. The M1 glucuronic acid metabolite was also present in some but not all of the duodenal bile samples.</li></ul> <p><b>Part B</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• A single 150 mg oral dose of GSK1265744 was generally well tolerated. No deaths, non-fatal SAEs, or withdrawals due to AEs were reported. Few AEs were reported, of which only 1 (cramping) was considered moderate in intensity.</li><li>• GSK1265744 150 mg did not achieve exposures significantly higher than steady state exposures observed following the likely clinical dose of 30 mg once daily, suggesting that a repeat dose strategy would be required to achieve suprathreshold for evaluation of effect of GS1265744 on QTc.</li></ul>
Applicant (registration certificate holder)	<p> _____ (signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

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

**Звіт про клінічне випробування - 17**  
**Дослідження ID-LAI17008**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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	Відкрите, нерандомізоване, мас-балансове дослідження з вивчення відновлення, виведення та фармакокінетики 14C-GSK1265744 при одноразовому пероральному прийомі та плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження для опису фармакокінетики супратерапевтичної дози GSK1265744 у здорових дорослих суб'єктах.  Дослідження LAI17008
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	з [08 травня 2013] – [10 липня 2013]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	<b>Частина А:</b> заплановано: 6 фактична кількість суб'єктів дослідження: 6  <b>Частина В:</b>

	<p>заплановано: 10 фактична кількість суб'єктів дослідження: 9</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Основна</b></p> <p><b>Частина А</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити загальне відновлення та відносне виведення загальної радіоактивності з сечею та калом після одноразового перорального прийому дози [14C]-GSK1265744.</li> <li>• Описати фармакокінетику GSK1265744 у плазмі крові та загальну радіоактивність у крові та плазмі після одноразового перорального прийому дози [14C]-GSK1265744.</li> </ul> <p><b>Частина В</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку та переносимість одноразового застосування супратерапевтичної дози GSK1265744 150 мг порівняно з плацебо.</li> <li>• Оцінити плазмовий PK GSK1265744 після введення одноразової супратерапевтичної дози GSK1265744 150 мг</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <p><b>Частина А</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744 після одноразового перорального застосування у здорових добровольців.</li> <li>• Визначити співвідношення [14C]-GSK1265744, пов'язаного з кров'ю та плазмою, та кількість сумарної радіоактивності, пов'язаної з клітинними компонентами крові.</li> <li>• Визначити метаболічний профіль GSK1265744 у плазмі, сечі, жовчі та калі, а також ідентифікувати та кількісно оцінити (за можливості) основні метаболіти в цих матрицях після введення одноразової пероральної дози [14C]-GSK1265744.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження складалося з 2 частин, в яких брали участь здорові дорослі. Частина А - нерандомізоване, відкрите, одноцентрове, однодозове дослідження з використанням радіоактивно міченої дози для вивчення виведення, екскреції та фармакокінетики</p>

перорального препарату GSK1265744 у когорті з 6 здорових дорослих чоловіків.

**Дизайн дослідження: Частина А**

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

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

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

**Дизайн дослідження: Частина В**

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



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

	Лікування Р = таблетки плацебо, що відповідають GSK1265744; приймати перорально одноразово; номер серії: 121349098
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах $\leq 2$ г/день був дозволений до застосування. Інші супутні препарати повинні були розглядатися в кожному конкретному випадку дослідником за погодженням з Медичним монітором GSK [за необхідності].
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p><b>Частина А</b></p> <p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсоток відновлення загальної радіоактивності в сечі та калі.</li> <li>Площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза) до останнього часу кількісно вимірюваної концентрації в межах профілю [AUC (0-t)], площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу [AUC (0-∞)], максимальна концентрація, що спостерігається (C<sub>max</sub>), час досягнення C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), константа швидкості елімінації кінцевої фази (λ<sub>z</sub>), уявний період напіввиведення кінцевої фази (t<sub>1/2</sub>), а також пероральний кліренс (CL/F) плазми GSK1265744 та загальна радіоактивність у плазмі та крові після перорального прийому розчину [14C]-GSK1265744.</li> </ul> <p><b>Вторинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Співвідношення загальної кількості матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом (радіоактивність), у крові та плазмі, відсоток загальної радіоактивності, пов'язаної з еритроцитами.</li> <li>Збір зразків для використання в окремому дослідженні для характеристики та кількісного визначення метаболітів, пов'язаних з GSK1265744, у плазмі, жовчі, сечі та фекальних гомогенатах.</li> </ul> <p><b>Частина В</b></p> <p><b>Основна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Параметри РК плазми GSK1265744 після одноразового прийому 150 мг натщесерце: Площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза) до останнього часу кількісно вимірюваної концентрації в межах профілю [AUC (0-t)], площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу [AUC (0-∞)], максимальна</li> </ul>

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

Демографічні дані																					
Вік (років), Середнє значення (SD)	41,2(7,22)	41,0 (11,31)	29,4 (9,43)	31,7(10,36)																	
Стать, n (%)																					
Жіноча:	0	2 (100)	5(63)	7(70)																	
Чоловіча:	6 (100)	0	3(38)	3 (30)																	
Зріст (см) [Середнє значення (SD)	176,7(5,37)	164,3 (3,18)	172,2(13,00)	170,6 (11,99)																	
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	88,8(9,99)	70,1 (14,78)	81,4(14,85)	79,1 (14,79)																	
Етнічна приналежність, n (%)																					
Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (17)	0	0	0																	
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	5 (83)	2 (100)	8(100)	10(100)																	
Раса, n (%)																					
Афро-американського/африканського походження	4 (67)	0	4(50)	4 (40)																	
Білошкірі/європейського походження	2(33)	2 (100)	4 (50)	6 (60)																	
20. Результати ефективності	<p>Вибрані параметри РК, узагальнені за лікуванням, також представлені в (GSK744) і 2 (радіоактивність), нижче. Індивідуальні показники GSK1265744 CL/F та Vz/F були скориговані для відображення фактичної дози від 28,0 до 28,4 мг натрієвої солі 14C-GSK1265744 перед узагальненням.</p> <p>Нижче наведено короткий огляд фармакокінетичних параметрів GSK1265744 у плазмі крові [14C]- GSK1265744 Одноразове введення<sup>1</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Лікування</th> <th>n</th> <th>C<sub>max</sub> (мкг/мл)</th> <th>AUC(0-∞) (мкг. год/мл)</th> <th>CL/F (л/год)</th> <th>Vz/F (л)</th> <th>t<sub>1/2</sub> (год)</th> <th>t<sub>max</sub><sup>2</sup> (год)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[<sup>14</sup>C]- GSK1265744</td> <td>6</td> <td>2,48 (21)</td> <td>96,5 (25)</td> <td>0,29 (25)</td> <td>16,4 (22)</td> <td>38,8 (10)</td> <td>2,00 (0,98-3,00)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> середнє геометричне значення (CV%) з дозою GSK744: 28.0-28 4 мг  <sup>2</sup> Медіана (діапазон)</p>					Лікування	n	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC(0-∞) (мкг. год/мл)	CL/F (л/год)	Vz/F (л)	t <sub>1/2</sub> (год)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (год)	[ <sup>14</sup> C]- GSK1265744	6	2,48 (21)	96,5 (25)	0,29 (25)	16,4 (22)	38,8 (10)	2,00 (0,98-3,00)
Лікування	n	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC(0-∞) (мкг. год/мл)	CL/F (л/год)	Vz/F (л)	t <sub>1/2</sub> (год)	t <sub>max</sub> <sup>2</sup> (год)														
[ <sup>14</sup> C]- GSK1265744	6	2,48 (21)	96,5 (25)	0,29 (25)	16,4 (22)	38,8 (10)	2,00 (0,98-3,00)														

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

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

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

<sup>2</sup> медіана (діапазон)

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

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

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

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

<sup>2</sup> медіана (діапазон)

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

**21. Результати безпеки**

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

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

22. Висновок (заключення)	<p><b>Частина А</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Одноразова пероральна доза [14C]-GSK1265744 (в середньому 26,7 мг у вигляді вільної кислоти (70,2 мкКі)) добре переносилася під час цього дослідження здоровими дорослими чоловіками. Не повідомлялося про летальні випадки, нелетальні СПЯ або відміни через ПР. Повідомлялося про низьку частоту ПР, всі вони вважалися легкими за інтенсивністю.</li> <li>Загальне середнє виведення становило 85,3% від введеної дози із середнім виведенням 58,5% з калом та 26,8% із сечею.</li> <li>GSK1265744 був переважаючою циркулюючою сполукою в плазмі.</li> <li>GSK1265744 і радіоактивність t<sub>max</sub> і t<sub>1/2</sub> були подібними, а експозиція до радіоактивності була приблизно в 2 рази вищою в плазмі, ніж у крові.</li> <li>GSK1265744 був виявлений у всіх зразках дуоденальної жовчі. Метаболіт глюкуронової кислоти M1 також був присутній у деяких, але не у всіх зразках дуоденальної жовчі.</li> </ul> <p><b>Частина В</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Одноразова пероральна доза 150 мг GSK1265744 зазвичай добре переносилася.</li> </ul>
---------------------------	---

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

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

**Переклад виконав:**

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



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

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 1, Multicompartmental Pharmacokinetic Study of Cabotegravir Long-acting in Healthy Adult Volunteers, Study 201767
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [27February2017] – [25July2019]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 19 actual: 16
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<b>Primary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>To determine the pharmacokinetic (PK) concentrations of cabotegravir (CAB) following long acting (LA) administration in blood plasma and in vaginal tissue (VT), cervical tissue (CT), and cervicovaginal fluid (CVF) in healthy women and in rectal tissue (RT) and rectal fluid (RF) in healthy men and women (as data permitted) following a single 600 mg intramuscular (IM) dose</li> </ul> <b>Secondary</b>

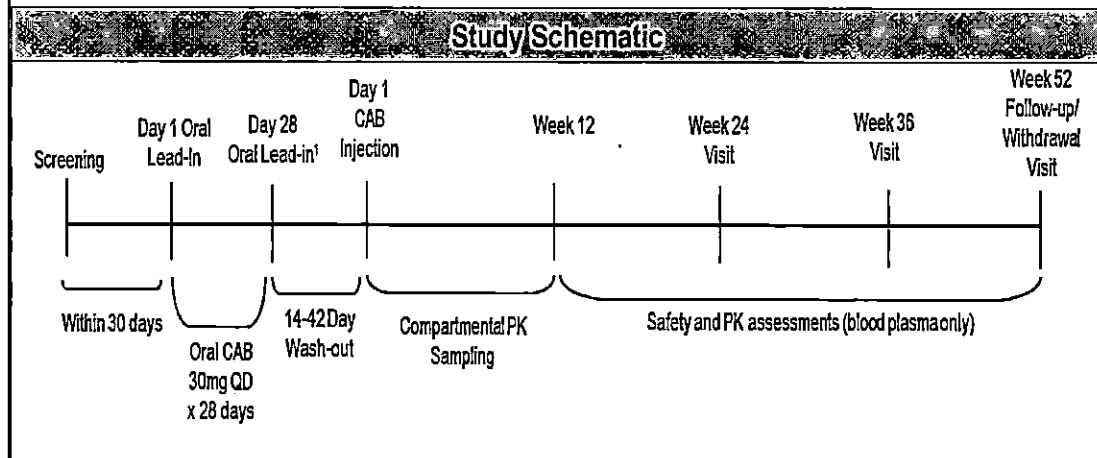


	<ul style="list-style-type: none"> <li>• To compare the PK concentrations following a single IM dose of CAB LA 600 mg in VT, CT, and CVF relative to blood plasma and CVF in healthy women, and in RT and RF relative to blood plasma and RF in healthy men and women (as data permitted).</li> <li>• To describe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

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

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

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



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

blood plasma and CT/VT/CVF (females) and/or RT/RF after Day 28 of the oral lead-in, on Day 29.

12. Main inclusion criteria

Healthy males and females aged between 18 to 55 years inclusive, with body weight  $\geq 40$  kg and body mass index (BMI) within the range 18.5-35 kg/m<sup>2</sup> (inclusive) were enrolled in this study.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Product name:	Study Treatment	
	Oral CAB	CAB LA Injectable Suspension
Formulation description:	GSK 1265744B, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP 18237	Sterile Suspension for Injection
Dosage form:	Tablet	Vial
Unit dose strength(s)/Dosage level(s):	Dose level: 1 tablet Tablet strength: 30 mg	Each vial contained 400 mg/2 mL suspension of CAB Dose level: 600 mg (3 mL)
Route of Administration:	Administer orally, QD	Intramuscular Injection
Dosing instructions:	1 tablet taken orally every 24 h	Suspension vial was gently inverted for 20 seconds to re-suspend sediment. After the bubbles subsided, a syringe was used to withdraw the required volume of suspension for the IM injection.
Physical description:	Tablets were white to almost white coated oval tablets	Sterile white to slightly pink suspension containing 400 mg/2 mL of CAB for administration by IM injection
Method for individualizing dosage:	One 30 mg tablet taken once a day for 4 weeks.	1 x 3 mL IM injections (3 mL [600 mg] total) given once on Day 1 of injection phase.
Batch Number(s):	Lot # 142384489, Lot # 152394828, Lot # 162398550	Lot # 142385644, Lot # 162397422, Lot # 162400223

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

N/A

15. Concomitant therapy

Permitted medications: Acetaminophen/paracetamol, at doses of  $\leq 2$  g/day was

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

16. Criteria for evaluation efficacy/PK

Efficacy was not evaluated in this PK study.

**Primary:**

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

**Secondary:**

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAB concentration (C24) following oral administration in VT, CT, CVF, RT, RF and blood plasma.</li> </ul>
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), clinical laboratory tests, and vital signs assessments
18. Statistical methods	<p><b><u>Hypotheses</u></b></p> <p>The primary objectives of this study were to assess the PK of CAB LA in blood plasma, and vaginal, cervical, and rectal tissues and secretions following a single 600 mg IM dose. No formal statistical hypotheses were tested. Where appropriate, an estimation approach was taken, and point estimates and confidence intervals (CIs) were constructed. There was no formal comparison.</p> <p><b><u>Sample Size Justification</u></b></p> <p>There was no formal calculation of power or sample size for this study. Approximately 20 healthy subjects from up to 2 clinic sites were to be enrolled in oral lead-in phase such that approximately 16 evaluable subjects (8 males and 8 females) would receive a CAB IM injection and complete 12 weeks of PK sampling.</p> <p>Based upon the PK data generated in previous PK tissue studies and the complexity and intensity of sampling of plasma and tissue in this study, the proposed sample size of 16 evaluable subjects (8 women and 8 men) would allow for an informative assessment and description of PK parameters.</p> <p><b><u>Analysis population</u></b></p> <p><b><i>Screened Population:</i></b> All subjects who signed the consent form and enrolled in the study were included in the Screened Population.</p> <p><b><i>Safety Population:</i></b> All subjects who were enrolled in the study and received at least one dose of the study treatment were included in the Safety Population. This population was used for the safety analyses, as well as for presentation and summarization of baseline/demographic characteristics.</p>

***Pharmacokinetic Plasma Populations:***

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

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

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

**Interim Analysis**

There was no formal interim analysis.

### Final Analysis

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

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

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

$C_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-12)}$ ,  $AUC_{(0-4)}$ ,  $AUC_{(0-8)}$  and  $AUC_{(0-12)}$  and  $t_{1/2}$  in blood plasma and in CT, and CVF in females and RT and RF in males and females.

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

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

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

### Safety Analyses

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

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

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

20. PK results

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

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



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

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

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

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

a. N=12 for RF CAB LA 600 mg

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

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

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

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

BP=Blood plasma

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

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

Summary <sup>a</sup> of CAB Plasma and Tissue PK Parameters of Overall Population					
Parameter	Matrix				
	Plasma (N=15)	CVF (N=15)	CT (N=15)	RF (N=15)	RT (N=15)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5.04 (62%)	0.55 (118%)	0.81 (105%)	3.27 (172%)	0.50 (47%)
t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (days)	6.87 (3.89, 52.2)	7.00 (1.92, 83.9)	6.97 (1.92, 29.9)	7.01 (6.87, 79.9)	7.02 (6.88, 52.2)
AUC <sub>0-Wk11</sub> (µg*h/mL)	2142 (59.2%)	203 (126%)	277 (104%)	1170 (192%)	206 (57.2%)
AUC <sub>0-Wk9</sub> (µg*h/mL)	3214 (40.1%)	282 (125%)	365 (85.2%)	1576 (203%)	287 (38.7%)
AUC <sub>0-Wk12</sub> (µg*h/mL)	3639 (35.6%)	381 (108%)	350 (79%)	1345 (138%)	324 (54.8%)
AUC <sub>0-9</sub> (µg*h/mL)	3992 (24.5%)	324 (121.4%)	523 (77%)	1841 (194%)	348 (35.5%)
AUC <sub>0-7</sub> <sup>c</sup> (µg*h/mL)	4172 (23.9%)	399 (100%)	696 (NA)	850 (43%)	292 (34.6%)
t <sub>1/2</sub> <sup>c</sup> (days)	19.1 (81.4%)	14.83 (79.4%)	15.14 (NA)	12.77 (3.5%)	23.65 (23.3%)
KA <sub>LA</sub> <sup>c</sup> (h <sup>-1</sup> )	0.00151 (81.4%)	NA	NA	NA	NA

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

NA: Not Applicable

a. Geometric mean (CV%)

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

c. N=14

Summary of CAB Tissue and Fluid to Plasma PK Parameter Ratios by Matrix				
Parameter	Geometric Mean (95% CI)			
	CVF/BP (N=15)	CT/BP (N=15)	RF/BP (N=15)	RT/BP (N=15)
C <sub>max</sub>	0.134 (0.07, 0.260)	0.196 (0.157, 0.246)	0.622 (0.311, 1.245)	0.095 (0.081, 0.111)
AUC <sub>(0-wk4)</sub>	0.103 (0.043, 0.247)	0.155 (0.094, 0.256)	0.545 (0.233, 1.276)	0.10 (0.089, 0.113)
AUC <sub>(0-wk2)</sub>	0.093 (0.038, 0.227)	0.149 (0.068, 0.326)	0.485 (0.211, 1.111)	0.106 (0.091, 0.125)
AUC <sub>(0-wk12)</sub>	0.087 (0.023, 0.325)	0.123 (0.040, 0.383)	0.386 (0.140, 1.073)	0.109 (0.088, 0.135)

BP=Blood plasma

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

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

**Summary<sup>a</sup> of CAB Plasma PK Parameter Comparison between Gender**

PK Parameter	Male (N=8)	Female (N=7)	Female vs Male Ratio (90% CI)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	6.26	3.94	0.63 (0.34, 1.15)
AUC <sub>(0-12h)</sub> (µg*h/mL)	2285	1990	0.87 (0.47, 1.62)
AUC <sub>(0-24h)</sub> (µg*h/mL)	3342	3073	0.92 (0.60, 1.42)
AUC <sub>(0-48h)</sub> (µg*h/mL)	3710	3570	0.96 (0.64, 1.44)
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg*h/mL)	3829	4547	1.19 (0.91, 1.54)
t <sub>1/2</sub> (days)	14.6	25.1	1.72 (0.78, 3.79)

a. Geometric LS mean

21. Safety results

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

**Summary of Adverse Events reported in ≥2 Subjects (Safety Population)**

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

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

NA: Not applicable

All subjects receiving IM CAB also received oral CAB

Note: Oral CAB 30 mg QD = Cabotegravir 30 mg QD 28 days lead-in;  
IM CAB LA 600 mg = Cabotegravir IM 600 mg (single dose).

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

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

Note: Oral CAB 30 mg QD = Cabotegravir 30 mg QD 28 days lead-in;  
IM CAB LA 600 mg = Cabotegravir IM 600 mg (single dose).

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

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



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

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

**SAEs for 1 Subject**

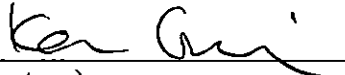
SAE(s) reported		Day on which the event occurred after the 1 <sup>st</sup> dose of:		Outcome
Grade	Event	Oral CAB	IM CAB LA	
Grade 2	Anisocoria	61	21	Resolved the next day
Grade 1	Migraine with aura			
Grade 4	Serotonin syndrome	104	64	Resolved 14 days after onset
Grade 2	Deep vein thrombosis	111	71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

*Clinical laboratory evaluations*

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

*Vital Signs and Electrocardiogram (ECG)*

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

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

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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, багатокомпонентне фармакокінетичне дослідження каботегравіру пролонгованої дії у здорових дорослих добровольців, дослідження 201767
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [27 лютого 2017] – [25 липня 2019]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 19 фактична кількість суб'єктів дослідження: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначити фармакокінетичні ( PK) концентрації каботегравіру ( САВ) після тривалої дії ( LA) у плазмі крові та у тканинах піхви (VT), шийки матки (СТ) та цервіковагінальної рідини (CVF) у здорових жінок, а також у тканинах прямої кишки (RT) та ректальній рідині (RF) у здорових чоловіків та жінок (за наявними даними) після одноразового введення 600 мг внутрішньом'язово (IM)</li> </ul>

### Вторинні

- Порівняти концентрації РК після одноразового в/в введення дози САВ LA 600 мг у VT, CT та CVF відносно плазми крові та CVF у здорових жінок, а також у RT та RF відносно плазми крові та RF у здорових чоловіків та жінок (наскільки це дозволяють дані).
- Описати профіль РК САВ LA у плазмі крові та CT, CVF у здорових жінок, а також у RT та RF у здорових чоловіків та жінок (за наявними даними) після одноразового введення 600 мг внутрішньовенно.
- Визначити концентрацію "корита", що досягається після багаторазового перорального прийому САВ 30 мг один раз на добу (QD) до стаціонарного стану у плазмі крові та VT, CT та CVF у здорових жінок, а також у RT та RF у здорових чоловіків та жінок (за наявними даними).
- Оцінити безпеку та переносимість САВ після багаторазового перорального застосування та одноразового внутрішньовенного введення у здорових суб'єктів.

### 11. Дизайн клінічного випробування

- Це було відкрите дослідження 1 фази за участю здорових добровольців з метою оцінки РК САВ після багаторазового перорального застосування та одноразового застосування LA у плазмі крові, анатомічних тканинах та секретах, що асоціюються з передачею ВІЛ-1 статевим шляхом: VT, CT, CVF, RT і RF.
- Дослідження складалося зі скринінгового періоду, 28-денної фази перорального прийому САВ у дозі 30 мг один раз на добу з наступним 14-42-денним періодом виведення, а також одноразової внутрішньовенної дози САВ LA 600 мг з компартментним відбором зразків РК протягом до 12 тижнів. Учасники поверталися для оцінки безпеки та відбору зразків плазми крові на 24-му та 36-му тижнях після ін'єкції, і всі учасники повинні були пройти контрольний візит на 52-му тижні після ін'єкції або візит для відміни, якщо учасник припинив участь раніше.
- Приблизно 20 здорових осіб з 2 клінічних центрів повинні були бути включені в дослідження, так що приблизно 16 досліджуваних (8 чоловіків і 8 жінок) отримали дозу САВ LA IM під контролем УЗД і виконали компартментний відбір зразків РК. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) без контрастного підсилення була проведена у підгрупі до 4 чоловіків і 4 жінок у лікарні Джона Гопкінса в Балтіморі, штат Меріленд. Оцінювані суб'єкти були визначені як такі, що досягли принаймні однієї первинної кінцевої точки РК без суттєвих відхилень від протоколу.

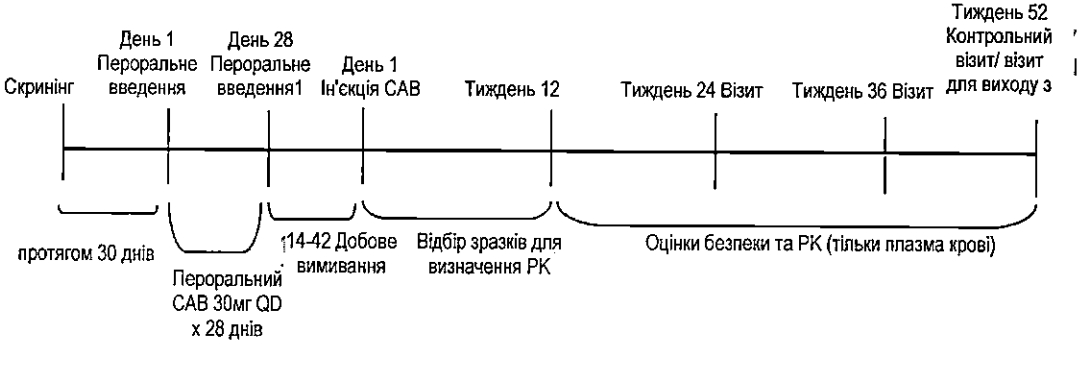
- Якщо учасники передчасно припиняють участь у дослідженні, на розсуд спонсора після консультації з дослідником можуть бути залучені додаткові суб'єкти на заміну. Заміщений суб'єкт отримає таке ж лікування та процедури згідно з протоколом, як і суб'єкт, що припинив участь у дослідженні.
- Кожен суб'єкт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

**Дизайн дослідження\***

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

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

**Схема дослідження**

	 <p>     День 1 Пероральне введення      День 28 Пероральне введення      День 1 Ін'єкція CAB      Тижень 12      Тижень 24 Візит      Тижень 36 Візит      Тижень 52 Контрольний візит/ візит для виходу з   </p> <p>     протягом 30 днів      Пероральний CAB 30мг QD x 28 днів      14-42 Добове вимивання      Відбір зразків для визначення PK      Оцінки безпеки та PK (тільки плазма крові)   </p>																							
12. Основні критерії включення	<p>1. На додаток до компартментного дослідження PK після ін'єкції CAB LA, пацієнти проходили дослідження PK плазми крові та СТ/VT/CVF (жінки) та/або RT/RF після 28-го дня перорального введення, на 29-й день.</p> <p>У дослідженні брали участь здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років включно з масою тіла <math>\geq 40</math> кг та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-35 <math>\text{kg/m}^2</math> (включно).</p>																							
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Найменування лікарського засобу:</th> <th colspan="2">Лікування в дослідженні</th> </tr> <tr> <th>Пероральні CAB</th> <th>CAB LA, суспензія для ін'єкцій</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Опис лікарської форми:</td> <td>GSK12657443, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіптомелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237</td> <td>Стерильна суспензія для ін'єкцій</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма:</td> <td>Таблетки</td> <td>Флакон</td> </tr> <tr> <td>Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:</td> <td>Рівень дози: 1 таблетка Дозування таблетки: 30 мг</td> <td>Кожен флакон містить 400 мг/2 мл суспензії CAB Рівень дози: 600 мг (3 мл)</td> </tr> <tr> <td>спосіб застосування:</td> <td>Застосовувати перорально, QD</td> <td>Внутрішньом'язова ін'єкція</td> </tr> <tr> <td>Вказівки щодо застосування лікарського засобу:</td> <td>По 1 таблетці перорально кожні 24 години</td> <td>Флакон з суспензією обережно перевертали на 20 секунд, щоб повторно суспендувати осад. Після того, як бульбашки зникли, за допомогою шприца відбирали необхідний об'єм суспензії для внутрішньовенної ін'єкції.</td> </tr> <tr> <td>Опис зовнішнього</td> <td>Таблетки від білого до майже білого</td> <td>Стерильна суспензія від білого до</td> </tr> </tbody> </table>	Найменування лікарського засобу:	Лікування в дослідженні		Пероральні CAB	CAB LA, суспензія для ін'єкцій	Опис лікарської форми:	GSK12657443, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіптомелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237	Стерильна суспензія для ін'єкцій	Лікарська форма:	Таблетки	Флакон	Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Рівень дози: 1 таблетка Дозування таблетки: 30 мг	Кожен флакон містить 400 мг/2 мл суспензії CAB Рівень дози: 600 мг (3 мл)	спосіб застосування:	Застосовувати перорально, QD	Внутрішньом'язова ін'єкція	Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	По 1 таблетці перорально кожні 24 години	Флакон з суспензією обережно перевертали на 20 секунд, щоб повторно суспендувати осад. Після того, як бульбашки зникли, за допомогою шприца відбирали необхідний об'єм суспензії для внутрішньовенної ін'єкції.	Опис зовнішнього	Таблетки від білого до майже білого	Стерильна суспензія від білого до
Найменування лікарського засобу:	Лікування в дослідженні																							
	Пероральні CAB	CAB LA, суспензія для ін'єкцій																						
Опис лікарської форми:	GSK12657443, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіптомелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237	Стерильна суспензія для ін'єкцій																						
Лікарська форма:	Таблетки	Флакон																						
Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Рівень дози: 1 таблетка Дозування таблетки: 30 мг	Кожен флакон містить 400 мг/2 мл суспензії CAB Рівень дози: 600 мг (3 мл)																						
спосіб застосування:	Застосовувати перорально, QD	Внутрішньом'язова ін'єкція																						
Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	По 1 таблетці перорально кожні 24 години	Флакон з суспензією обережно перевертали на 20 секунд, щоб повторно суспендувати осад. Після того, як бульбашки зникли, за допомогою шприца відбирали необхідний об'єм суспензії для внутрішньовенної ін'єкції.																						
Опис зовнішнього	Таблетки від білого до майже білого	Стерильна суспензія від білого до																						

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1037 185 1317 277">вигляду:</td> <td data-bbox="1317 185 1697 277">кольору, вкриті оболонкою, овальної форми</td> <td data-bbox="1697 185 2085 277">злегка рожевого кольору, що містить 400 мг/2 мл САВ для введення шляхом внутрішньовенної ін'єкції</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 277 1317 400">Спосіб індивідуалізації дозування:</td> <td data-bbox="1317 277 1697 400">По одній таблетці 30 мг один раз на день протягом 4 тижнів.</td> <td data-bbox="1697 277 2085 400">1 x 3 мл ін'єкції внутрішньовенно (3 мл [600 мг]) одноразово в 1-й день фази ін'єкцій.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 400 1317 496">Номер серії(й):</td> <td data-bbox="1317 400 1697 496">Партія №142384489, Партія №152394828, Партія №162396550</td> <td data-bbox="1697 400 2085 496">Партія №142385644, Партія №162397422, Партія №162400223</td> </tr> </table>	вигляду:	кольору, вкриті оболонкою, овальної форми	злегка рожевого кольору, що містить 400 мг/2 мл САВ для введення шляхом внутрішньовенної ін'єкції	Спосіб індивідуалізації дозування:	По одній таблетці 30 мг один раз на день протягом 4 тижнів.	1 x 3 мл ін'єкції внутрішньовенно (3 мл [600 мг]) одноразово в 1-й день фази ін'єкцій.	Номер серії(й):	Партія №142384489, Партія №152394828, Партія №162396550	Партія №142385644, Партія №162397422, Партія №162400223
вигляду:	кольору, вкриті оболонкою, овальної форми	злегка рожевого кольору, що містить 400 мг/2 мл САВ для введення шляхом внутрішньовенної ін'єкції								
Спосіб індивідуалізації дозування:	По одній таблетці 30 мг один раз на день протягом 4 тижнів.	1 x 3 мл ін'єкції внутрішньовенно (3 мл [600 мг]) одноразово в 1-й день фази ін'єкцій.								
Номер серії(й):	Партія №142384489, Партія №152394828, Партія №162396550	Партія №142385644, Партія №162397422, Партія №162400223								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД									
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен/парацетамол у дозах $\leq 2$ г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні) можна було приймати лише за медичною необхідністю під час дослідження, за винятком заборонених препаратів, описаних у розділі 4.5.4.2 Звіту з клінічного дослідження ( CSR).									
16. Критерії оцінки ефективності	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрації, що спостерігалися на 3-й день (C48h), 8-й день (Cd8), 4-й тиждень (CWk4), 8-й тиждень (CWk8) та 12-й тиждень (CWk12) у плазмі крові та у СТ, а також у CVF у жінок, а також у RT та RF у чоловіків та жінок (за наявними даними) після введення одноразової дози САВ 600 мг внутрішньовенно.</li> <li>• Концентрації VT спостерігалися на 3-й день (C48h) та 8-й тиждень (CWk8) у жінок, які отримували одноразову дозу САВ 600 мг внутрішньовенно.</li> </ul> <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінювали співвідношення концентрацій, включаючи VT: плазма крові, СТ: плазма крові, CVF: плазма крові, СТ: CVF, VT: CVF у жінок та RT: плазма крові, RF: плазма крові та RT: RF у чоловіків та жінок (якщо дозволяли дані) у відповідні часові точки.</li> <li>• Максимальна концентрація (Cmax) і час максимальної концентрації (tmax) у плазмі крові та у матрицях СТ, CVF, RT, RF.</li> <li>• Площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до останньої</li> </ul>									

	<p>кількісно вимірюваної точки часу (AUC(0-last)), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності (AUC(0-∞)), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до 4-го тижня (AUC(0-Wk4)), площа під кривою "концентрація-час" від нуля до 8-го тижня (AUC(0-Wk8)), площа під кривою "концентрація-час" від нуля до 12-го тижня (AUC(0-Wk12)) та уявний період напіввиведення з термінальної фази (<math>t_{1/2}</math>) у плазмі крові, CT, CVF, RT, RF, якщо це дозволено даними.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тканина: плазма крові та рідина: плазма крові співвідношення AUC інтервалів, зазначених вище.</li> <li>• Концентрація САВ (С24) після перорального застосування у VT, CT, CVF, RT, RF та плазмі крові.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), клінічні лабораторні аналізи та оцінку життєво важливих показників</p>
18. Статистичні методи	<p><b><u>Гіпотези</u></b></p> <p>Основними завданнями цього дослідження були оцінка РК САВ LA у плазмі крові, а також у тканинах і секретах піхви, шийки матки та прямої кишки після одноразового прийому 600 мг внутрішньовенного введення. Жодних формальних статистичних гіпотез не перевірялося. Там, де це було доцільно, був використаний підхід оцінки, і були побудовані точкові оцінки та довірчі інтервали (CI). Формального порівняння не було.</p> <p><b><u>Обґрунтування розміру вибірки</u></b></p> <p>Формального розрахунку потужності або розміру вибірки для цього дослідження не проводилося. Приблизно 20 здорових добровольців з 2 клінічних центрів мали бути зараховані до пероральної фази дослідження таким чином, щоб приблизно 16 досліджуваних (8 чоловіків і 8 жінок) отримали ін'єкцію САВ IM і пройшли 12-тижневий відбір зразків РК.</p> <p>Ґрунтуючись на даних про РК, отриманих у попередніх дослідженнях тканинної РК, а також на складності та інтенсивності відбору зразків плазми і тканин у цьому дослідженні, запропонований розмір вибірки з 16 піддослідних (8 жінок і 8 чоловіків)</p>



дозволить провести інформативну оцінку та опис параметрів РК.

#### Аналіз населення

**Скринінговане населення:** Всі суб'єкти, які підписали форму згоди та були зараховані до дослідження, були включені до скринінгової популяції.

**Вибірка для оцінки безпеки:** Всі суб'єкти, які були включені в дослідження і отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування, були включені в Популяцію безпеки. Ця популяція була використана для аналізу безпеки, а також для представлення та узагальнення вихідних/демографічних характеристик.

#### **Фармакокінетичні популяції плазми:**

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

#### **Фармакокінетика Тканини та рідини Популяція:**

Тканинна рідина РК Концентрація Популяція	Популяція концентрації РК в тканинній рідині включала всіх суб'єктів, які пройшли ВТ/КТ/CVF/RT/RF відбір проб після пероральної та/або внутрішньовенної евакуації та мали принаймні один оцінюваний результат аналізу на РК п ВТ/КТ/CVF/RT/RF. Ця популяція була використана для складання списку індивідуальних концентрацій та
---	--

	побудови графіків.
Параметр тканинної рідини РК Популяція параметра (IM)	Популяція оцінюваних параметрів тканинної рідини включала всіх суб'єктів, які пройшли забір зразків після ін'єкції IM і мали принаймні один оцінюваний параметр, оцінений у VT/CT/CVF/RT/RF. Для визначення індивідуальних параметрів було використано тисячну популяцію.
Оцінюваний Популяція параметрів тканинної рідини та РК (IM)	Популяція оцінюваних параметрів РК та тканинної рідини включала всіх пацієнтів, у яких було проведено забір зразків після ін'єкції IM і які мали оцінювані параметри РК та тканинної рідини, що оцінюються в VT/CT/CVF/RT/RF. Ця сукупність була використана для зведення параметрів зв'язку, побудови графіків середнього/медіанного значення та обчислення коефіцієнтів.

#### Проміжний аналіз

Формального проміжного аналізу не проводилося.

#### Остаточний аналіз

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

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

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

St<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC(0-∞), AUC(0-нерозбірливо), AUC(0-нерозбірливо), AUC(0-нерозбірливо) і AUC(0-Wk 12) та t<sub>1/2</sub> у плазмі крові і в КТ, а також CVF у жінок та RT і RF у чоловіків і жінок. Співвідношення узгоджених у часі AUC тканинних матриць/люмінесцентної рідини: плазма

крові, де це дозволяють дані.

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

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

#### Аналіз безпеки

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

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

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

Білошкірі/європейського походження

12(63)

## 20. Результати ефективності

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

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

Резюме концентрацій САВ у плазмі крові під час вибраного візиту за старту та лікуванням після перорального прийому САВ 30 мг QD та одноразової ін'єкції САВ LA 600 мг внутрішньом'язово					
СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін, макс) (мкг/мл)		
			Чоловіки (N=8)	Жіноча (N=7)	Загалом (N=15)
САВ 1 р/д мг SD	Пероральне введення Фаза	День 28	5,35 (2,19,8, 11)	6,97 (3,38,8, 78)	5,98 (2,19,8, 78)
САВ LA 600 мг IM Одноразова ін'єкція		День 3	3,32 (0,72,3, 83)	3,5 (0,95,6, 90)	3,39 (0,72,6, 9)
	День 8	5,0 (1,01,11,2)	3,6 (1,24,9, 63)	4,74 (1,01,11,2)	
	Тиждень 4	2,02 (1,73,5, 12)	2,83 (0,80,3, 36)	2,36 (0,80,5, 12)	

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

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

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

СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін. макс) (мкг/мл)				
			СТ (N=7)	CVF (N=7)	RT (N=13)	RF (N=13) <sup>2</sup>	VT (N=7)
САВ 30 мг 1 р/д	Пероральне введення	День 28	1,10 (0,56,2,12)	0,45 (0,16; 2,75)	0,59 (0,20,1, 17)	3,36 (0,91,22,7)	0,54 (0,22,1, 56)
САВ LA 600 мг IM Одноразова ін'єкція	Фаза ін'єкції	День 3	0,49 (0,19,1, 77)	0,29 (0,04,2, 63)	0,32 (0,05,0, 67)	0,69 (0,00,6, 63)	0,37 (0,06,1, 46)

День 8	0,48 (0,12,2, 54)	0,40 (0,17,1, 86)	0,46 (0,11,0, 95)	2,12 (0,77,9, 6)	-
Тиждень 4	0,55 (0,11,0, 77)	0,16 (0,02,1, 10)	0,28 (0,10,0, 45)	0,66 (0,04,21,4)	-
Тиждень 8	0,12 (0,00,0, 41)	0,04 (0,02; 0,43)	0,06 (0,00. 031)	0,28 (0,03,0, 77)	0,15 (0,00. 0,40)
Тиждень 12	0,04 (0,00,0, 18)	0,02 (0,003; 0,50)	0,00 (0,00. 0,17)	0,09 (001,6. 12)	-

а. N= 12 для RF CAB LA 600 мг

У всіх візитах середнє співвідношення концентрації CAB у тканині та плазмі після одноразового в/в введення 600 мг становило 32% при RF, 16% при VT, 14% при СТ, 9% при RT і 8% при CVF. Середнє співвідношення концентрації CAB у тканині та плазмі крові наприкінці перорального введення дози 30 мг QD становило 45% у RF, 17% у СТ, 14% у VT, 13% у CVF та 10% у RT.

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

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

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

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

	Тиждень	0,08 (0 022,0. 385)	0,055 (0,00,0, 138)	0520 (0.079.6.232)	0,00 (0.00.0.158)	.
	Всі відвідування	0,08 (0 007,0. 436)	0,139 (0,00,0, 309)	0,324 (0,00,11,38)	0091 (0.00.0.161)	0,158 (0,00,0, 340)

BP = плазма крові

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

СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ	Період	Візит	Медіана (мін, макс)		
			СТ/CVF (N=7)	VT/CVF (N=7)	RT/RF (N=12)
САВ 1 р/д мг SD	Пероральне введення	День 28	1,444 (0,490, 5,34)	1,068 (0 487,2. 615)	0,186 (0 309,0. 675)
САВ LA 600 мг IM Одноразова ін'єкція	Фаза ін'єкції	День 3	0,937 (0,67,6, 179)	0,572 (0309. 9,436)	0,298 (0,042; 1,230)
		День 8	1,022 (0,599; 3,09)	-	0,254 (0322 0,913)
		Тиждень 4	1,306 (0,456; 7,489)	-	0,404 (0,008, 5,25)
		Тиждень 8	2,242 (0,00,11,04)	4,667 (0,00,12,35)	0,443 (0,00. 1654)
		Тиждень 12	0,353 (0,00, 2,542)	.	0,00 (0,00; 0578)



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

Узагальнені дані щодо параметрів САВ плазми крові та тканинного РК у загальній популяції

Параметр	Матриця				
	Плазма (N=15)	CVF (N=15)	CT (n=15)	RF (N=15)	RT (N=15)
$C_{max}$ (мкг/мл)	5,04(62%)	0,55(118%)	0,81(105%)	3,27(172%)	050(47%)
$t_{max}^b$ (днів)	6,87 (3,89,52,2)	7,00 (1,92. 839)	6,97 (1,92 29,9)	7,01 (6,87, 79,9)	7,02 (6,88. 522)
$AUC_{(0-Wk4)}$ (мкг*год/мл)	2142(59,2%)	203(126%)	277 (104%)	1170(192%)	206 (57.2%)
$AUC_{(0-Wk8)}$ (мкг*год/мл)	3214(40,1%)	282(125%)	365(852%)	1576(203%)	287(38,7%)
$AUC_{(0-Wk12)}$ (мкг*год/мл)	3639(35,6%)	381(108%)	350(79%)	1345(138%)	324(54,8%)

AUC <sub>(0-t)</sub> (мкг*год/мл)	3992(24,5%)	324(121,4%)	523(77%)	1841(194%)	348(35,5%)
AUC <sub>(0-∞)<sup>c</sup></sub> (мкг*год/мл)	4172(23,9%)	399(100%)	696 (НД)	850(43%)	292(34,6%)
t <sub>1/2<sup>c</sup></sub> (днів)	19,1(81,4%)	14,83 (79,4%)	15,14 (НД)	12,77(3,5%)	23,65(23,3%)
KA <sub>LA<sup>c</sup></sub>	0,00151 (81,4%)	НД	НД	НД	НД

KA<sub>LA</sub>: Константа швидкості всмоктування

НД: Не застосовується

a. Середнє геометричне (CVb%)

b. t<sub>max</sub> представлено як медіану (діапазон)

c. N=14

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

Параметр	Середнє геометричне(95% CI)			
	CVF/BP (N=15)	CT/BP (N=5)	RF/BP (N=15)	RT/BP (N=15)
C <sub>max</sub>	0,134 (0,07,0, 260)	0,196 (0 157,0. 246)	0,622 (0 311,1245)	0,095 (0 081,0. 111)
AUC <sub>(0-Wk4)</sub>	0,103 (0 043,0. 247)	0,155 (0 094,0. 256)	0,545 (0 233,1. 276)	0,10 (0 089,0. 113)
AUC <sub>(0-Wk8)</sub>	0,093 (0 038,0. 227)	0,149 (0 068,0. 326)	0,485 (0 211,1. 111)	0,106 (0 091,0. 125)
AUG <sub>(0-Wk12)</sub>	0,087 (0023,0. 325)	0,123 (0 040,0. 383)	0,386 (0 140,1. 073)	0,109 (0088,0. 135)

BP = плазма крові

Після одноразової внутрішньовенної ін'єкції 600 мг САВ LA кореляції (r > 0,9) між узгодженими в часі концентраціями САВ в плазмі і тканинах (RT, CT і VT) були сильнішими, ніж кореляції (r < 0,7) між концентраціями в плазмі і рідині (CVF і RF), ймовірно, через високу варіабельність концентрацій в рідині. Після QD пероральної дози

САВ 30 мг кореляції були сильнішими між плазмою і тканинами, ніж між плазмою і рідинами. Однак, негативна кореляція спостерігалася між плазмою крові та концентрацією RF, ймовірно, через високу варіабельність концентрацій RF.

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

Підсумки порівняння параметрів САВ плазми крові за гендерною ознакою			
PK параметр	Чоловіки (N= 8)	жінки (n=7)	Співвідношення жінок і чоловіків (90% CI)
$C_{max}$ (мкг/мл)	6,26	3,94	0.63(0.34, 1. 15)
$AUC_{(0-wk4)}$ (мкг*год/мл)	2285	1990	0,87(0,47, 1,62)
$AUC_{(0-wk8)}$ (мкг*год/мл)	3342	3073	0,92(0,60, 1,42)
$AUC_{(0-wk12)}$ (мкг*год/мл)	3710	3570	0,96(0,64, 1,44)
$AUC_{(0-\infty)}$ (мкг*год/мл)	3829	4547	1,19(0,91, 1,54)
$t_{1/2}$ (днів)	14,6	25,1	1,72(0,78, 3,79)

а. Середньоквадратичні середні геометричні

21. Результати безпеки

Під час дослідження не було зафіксовано жодного смертельного випадку. Усі суб'єкти повідомили про щонайменше 1 ПР під час дослідження. Кількість випадків ПР, про які повідомлялося у період лікування інтраназальним прийомом САВ LA 600 мг, була вищою, ніж кількість випадків ПР, про які повідомлялося у період лікування

пероральним прийомом САВ 30 мг. Загалом під час дослідження було зареєстровано 86 ПР (протягом обох періодів). Узагальнена інформація про ПР, про які повідомлялося у  $\geq 2$  суб'єктів, наведена у таблиці нижче:

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

НД: Не застосовується

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

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

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

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

Короткий огляд небажаних явищ, пов'язаних з прийомом лікарських засобів (безпечна популяція)			
Бажаний термін	Перорально САВ 30 мг QD (N=19)	ІМ САВ 600 мг (N=17)	Всього (N=19)
БУДЬ-ЯКА ПОДІЯ, n (%)	0	15 (88)	15(79)
Біль у місці введення	НД	14(82)	14 (74)

Еритема у місці введення	НД	2(12)	2 (11)
Порушення роботи	0	1(6)	1 (5)
Ущільнення у місці введення	НД	1(6)	1 (5)
Свербіж у місці ін'єкції	НД	1(6)	1 (5)
Реакція у місці введення	НД	1(6)	1 (5)
Набряк у місці введення	НД	1(6)	1 (5)
Міалгія	0	1(6)	1 (5)
Безсоння	0	1(6)	1 (5)

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

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

27-річна жінка повідомила про мимовільний аборт на 405-й день. Подія вирішилася через 50 днів після початку. Дослідник не вважав, що спонтанний аборт можна обґрунтовано пов'язати з прийомом САВ.

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

#### СПЯ для 1 предмета

Звіт SAE		День, коли подія сталася після прийому 1-ї дози:		Результат
Ступінь	Подія	Пероральні САВ	ІМ САВ LA	
2 ступінь	Аніскорія	61	21	Вирішено наступного дня
1 ступінь	Мігрень			
4 ступінь	Серотоніновий синдром	104	64	Вирішено через 14 днів після початку
2 ступінь	Тромбоз глибоких вен	111	71	Вирішено на момент останнього доступного звіту
4 ступінь	Крововилив у мозок	117	77	На момент останнього доступного звіту все ще відновлювався
3 ступінь	Афазія	119	79	Вирішено через 70 днів після початку
3 ступінь	Дисфагія	122	82	Вирішено через 26 днів після

				початку
2 ступінь	Інфекції сечовивідних шляхів	124	84	Вирішено через 10 днів після початку
3 ступінь	Ускладнення дихання	277	237	Вирішено через 2 днів після початку
3 ступінь	Посттравматичний стресовий розлад	328	288	Вирішено через 10 днів після початку

Результати лабораторних і клінічних досліджень

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

Життєві показники та електрокардіограма (ЕКГ)

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

22. Висновок (заключення)

- Плазмова концентрація САВ РК відповідала даним попередніх досліджень, а концентрації САВ у тканинах і рідині були пропорційними до плазмової з плином часу.
- Кореляції з плазмовими концентраціями були сильнішими для слизових тканин (RT, CT, VT), ніж для люмінальних рідин (CF і RF).
- Концентрації в тканинах становили від 1/6 (CT, VT) до 1/10 (RT) від плазмових концентрацій.
- При достатньому розподілі в тканинах слизових оболонок, пов'язаному з передачею ВІЛ статевим шляхом, співвідношення САВ тканина: плазма може слугувати важливим показником для оцінки САВ LA як ефективного засобу PrEP.

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

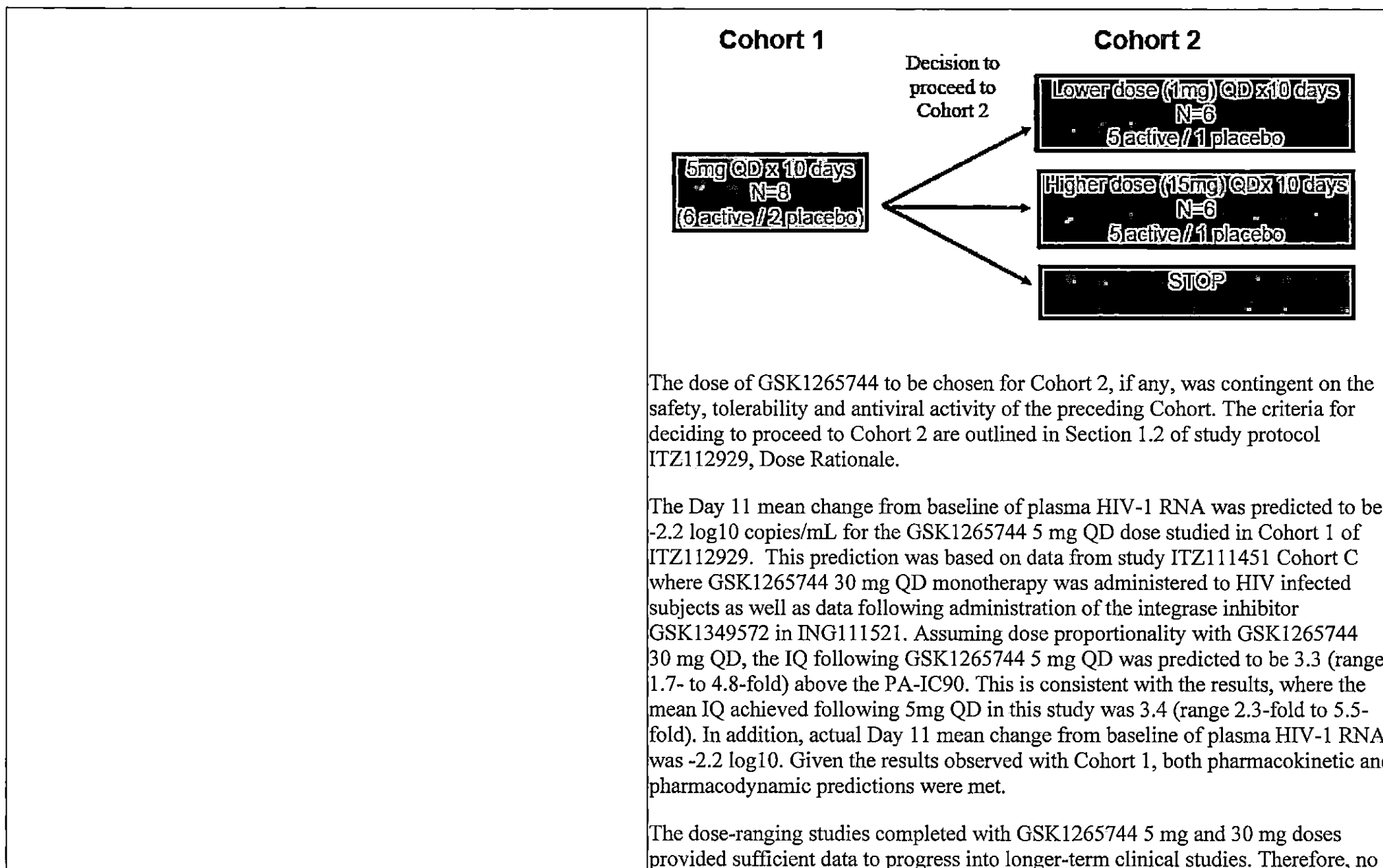


**Clinical Trial Report - 19**  
**Study ID- ITZ112929**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 2a Study to Compare Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1265744 Monotherapy Versus Placebo in HIV-1 Infected Adults, Study ITZ112929
6. Phase of clinical trial	Phase 2a
7. Period of clinical trial	from [09June2009] – [13August2009]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 8 actual: 9
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<b>Primary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate antiviral activity of GSK1265744 vs. placebo in HIV-1 infected patients during 10 days of monotherapy.</li> <li>• To characterize pharmacokinetics of GSK1265744 in HIV-1 infected patients.</li> <li>• To assess safety and tolerability of GSK1265744 vs. placebo when</li> </ul>



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



	<p>additional doses need be studied and the study was stopped after Cohort 1.</p> <p>This report represents data from Cohort 1 only.</p>								
12. Main inclusion criteria	HIV-1 infected male and female subjects between 18 and 55 years of age with CD4+ cell count $\geq 200$ cells/mm <sup>3</sup> and plasma HIV-1 RNA $\geq 5000$ copies/mL at screening. Subjects were not on antiretroviral therapy and had not received any antiretroviral therapy in the 12 weeks prior to first dose. Subjects had adequate treatment options to construct highly active antiretroviral therapy (HAART) with at least 3 active antiretrovirals (selected by the Investigator).								
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GSK1265744</td> <td>1 x 5mg / tablet / oral</td> <td>Repeat Doses, QD, for 10 days</td> <td>081161578</td> </tr> </tbody> </table>	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number	GSK1265744	1 x 5mg / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081161578
Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number						
GSK1265744	1 x 5mg / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081161578						
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>1 / tablet / oral</td> <td>Repeat Doses, QD, for 10 days</td> <td>081169258</td> </tr> </tbody> </table>	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number	Placebo	1 / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081169258
Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number						
Placebo	1 / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081169258						
15. Concomitant therapy	Permitted Medications: Acetaminophen, at doses of $\leq 2$ grams/day was permitted. Other concomitant medication may have been considered on a case-by-case basis by the GSK Medical Monitor.								
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline in plasma HIV-1 ribonucleic acid (RNA) to Day 11.</li> <li>• GSK1265744 PK parameters following dose administration on Day 1 and 10: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ area under the plasma concentration time curve (AUC(0-24))</li> <li>○ maximum observed concentration (C<sub>max</sub>)</li> <li>○ time to maximum observed concentration (t<sub>max</sub>)</li> <li>○ concentration at 24 hours post dose (C<sub>24</sub>)</li> <li>○ terminal half-life (t<sub>1/2</sub>)</li> </ul> </li> </ul>								

- absorption lag time ( $t_{lag}$ ), and apparent clearance ( $CL/F$ )
- GSK1265744 PK parameters following last repeat administration on Day 10:
  - $AUC(0-\tau)$
  - predose concentration ( $C_0$ )
  - concentration at end of dosing interval ( $C_\tau$ )
  - minimum observed concentration during one dosing interval ( $C_{min}$ )
  - $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , and  $CL/F$ , if data permit.

**Secondary**

- Change from baseline in plasma HIV-1 RNA
- Change from baseline in plasma HIV-1 RNA to nadir (maximum change) over 11 days.
- Plasma HIV-1 RNA rate of decline (slope) over 11 days.
- Proportion of subjects with HIV-1 RNA < 400 copies/mL
- Proportion of subject with HIV-1 RNA < 50 copies/mL
- Change from baseline in CD4+ cell count to Day 11
- Emergence of drug resistance mutations, if appropriate
- GSK1265744 Day 10  $AUC(0-\tau)$ ,  $C_{max}$ , and  $C_\tau$  compared to Day 1  $AUC(0-24)$ ,  $C_{max}$ , and  $C_{24}$ , respectively, to estimate accumulation ratios (R) for  $AUC$ ,  $C_{max}$ , and  $C_\tau$ ; pre-morning dose concentrations ( $C_0$ ) from Day 7 through Day 10 (actual measurements collected on Days 2 through 4 and Days 7 through 10) to assess the achievement of steady state of GSK1265744 following repeat administration.
- Day 1  $AUC(0-24)$ ,  $C_{max}$ , and  $C_{24}$ , and Day 10  $AUC(0-\tau)$ ,  $C_{max}$ ,  $C_0$ ,  $C_\tau$ , and  $C_{min}$  at different doses for the assessment of dose proportionality.

**Exploratory**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>Demographics</b>	<b>GSK1265744 5mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Total</b>
Age in Years, Mean (SD)	39.7 (5.82)	37.5 (9.19)	39.2 (6.08)
<b>Sex, n (%)</b>			
Female:	2 (29%)	0	2 (22%)
Male:	5 (71%)	2 (100%)	7 (78%)
BMI, (kg/m <sup>2</sup> ), Mean (SD)	27.38 (6.00)	29.82 (1.26)	27.92 (5.32)
Height, (cm), Mean (SD)	175.3 (11.59)	173.5 (4.95)	174.9 (10.22)
Weight, (kg), Mean (SD)	83.16 (14.31)	89.90 (8.91)	84.66 (13.13)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino:	1 (14%)	0	1 (11%)
Not Hispanic or Latino:	6 (86%)	2 (100%)	8 (89%)
<b>Race, n (%)</b>			
African American/African Heritage	2 (29%)	0	2 (22%)
White – White/Caucasian/European Heritage	5 (71%)	2 (100%)	7 (78%)

20. Efficacy/PK results

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

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

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

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

**Summary of GSK1265744 Accumulation Assessment**

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

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

**Viral Genotyping and Phenotyping:**

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



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

**Efficacy: Virology and Immunology:**

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

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

	<b>GSK1265744 5 mg (n=7)</b>	<b>Placebo (n=2)</b>
Mean change from Baseline (SD) (Log10 copies/mL)	-2.169 (0.2405)	-0.092 (0.1499)
Adjusted mean difference: active vs. placebo	-2.090	Not applicable
95% CI for adjusted mean difference	-2.547, -1.632	Not applicable
p-value for adjusted mean difference	<0.001	Not applicable

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

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

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

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

Baseline to Day 11 for subjects receiving placebo.

21. Safety results

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

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

**Summary of All Adverse Events**

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

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

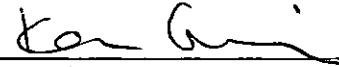
Laboratory Analyte	Treatment	Time point	Grade		
			2	3	4
Increased Total Bilirubin	GSK1265744 5 mg	Follow Up	2 (29%)	0 (0%)	0 (0%)
Hyperglycemia	GSK1265744 5 mg	Day 1, Day 3, Day 10	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
		Follow Up	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)
Decreased Neutrophils	GSK1265744 5 mg	Screening, Day 3	1 (14%)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

22. Conclusion (summary)

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

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

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

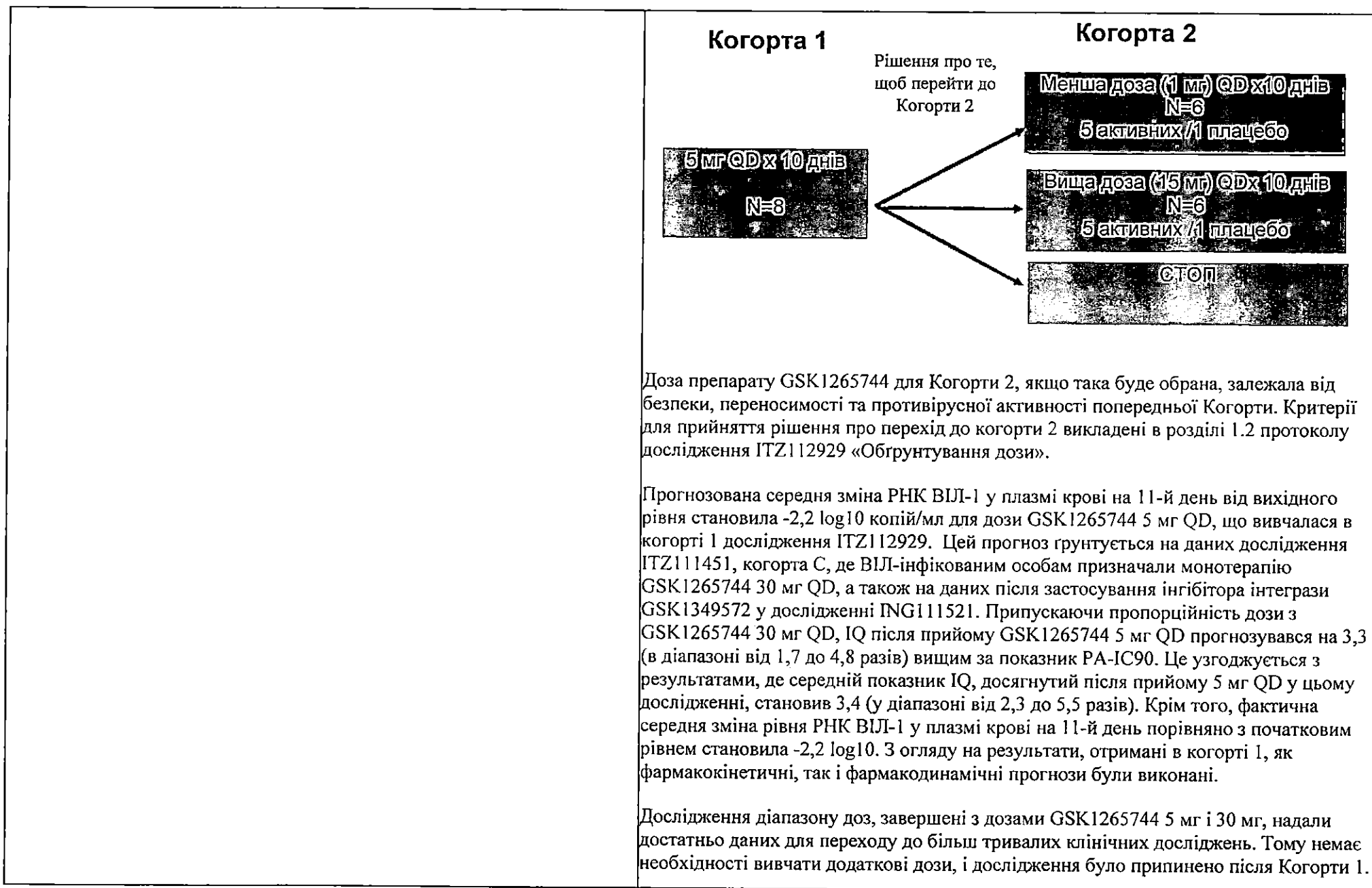
Karen Grainger  
VP, Head of Regulatory Affairs  
ViiV Healthcare

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
4. Проведені дослідження:	✓ так      ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази 2а для порівняння противірусного ефекту, безпеки, переносимості та фармакокінетики монотерапії GSK1265744 порівняно з плацебо у ВІЛ-1 інфікованих дорослих, дослідження ITZ112929
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період клінічного випробування	з [09 червня 2009] – [13 серпня 2009]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 8 фактична кількість суб'єктів дослідження: 9
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити противірусну активність GSK1265744 порівняно з плацебо у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів протягом 10 днів монотерапії.</li> <li>• Охарактеризувати фармакокінетику GSK1265744 у ВІЛ-1 інфікованих</li> </ul>

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



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



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

#### Вторинні

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

#### Пошуковий

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кількісне визначення концентрації РНК ВІЛ-1 у плазмі крові у пацієнтів, які отримують GSK1265744, з РНК ВІЛ-1 &lt;50 копій/мл, якщо це виправдано.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Основна</b></p> <p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), клінічні лабораторні результати, показники життєдіяльності та оцінки електрокардіограми (ЕКГ).</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Припущення щодо розміру вибірки</b></p> <p>Розмір вибірки для цього дослідження ґрунтувався насамперед на можливості забезпечити достатню точність оцінок.</p> <p><b>Проміжні аналізи</b></p> <p>Неформальний аналіз попередньої безпеки, переносимості та противірусної активності був завершений після того, як всі учасники Когорти 1 завершили візит на 11-й день. Дослідницька група була незасліпленою, щоб забезпечити проведення ОТ для суб'єктів, які приймають активний препарат, і визначити, чи є потреба у проведенні Когорти 2.</p> <p><b>Аналізи ефективності</b></p> <p>Популяція ІТТ була використана для всіх аналізів ефективності.</p> <p>Зміна рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня статистично порівнювалася між кожним активним лікуванням та плацебо за допомогою t-тесту на основі аналізу коваріації (ANCOVA). Коригування для множинних порівнянь не проводилося.</p> <p>Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня та від початкового рівня до надиру на фоні лікування (максимальна зміна) розраховувалася для кожного суб'єкта в кожний день дослідження. РНК ВІЛ-1 у плазмі вказували за лікуванням, суб'єктом та днем обстеження, а також підсумовували за лікуванням та днем обстеження разом зі зміною від вихідного рівня. Графіки середнього та медіани фактичного рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові та його зміни порівняно з вихідними даними були побудовані за днями лікування та обстеження.</p>

#### ***Статистичний аналіз даних PK***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Експозиція GSK1265744 (AUC та Стах) зростала пропорційно дозі після введення як на 1-й, так і на 10-й день.

**Підсумок оцінки накопичення GSK1265744**

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

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

**Вірусне генотипування та фенотипування:**

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

**Ефективність: Вірусологія та імунологія:**

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

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

	GSK12657445 мг (n=7)	Плацебо (n=2)
Середня зміна від початкового рівня (SD) (Log10 копій/мл)	-2,169(02405)	-0,092 (0,1499)
Скоригована середня різниця між активним препаратом та плацебо	-2090	Не застосовується
95% СІ для скоригованої середньої різниці	-2 547, -1.632	Не застосовується
p-значення для скоригованої середньої різниці	<0001	Не застосовується

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

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

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

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

21. Результати безпеки

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

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

Короткий огляд усіх небажаних явищ

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

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

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

**22. Висновок (заклучення)**

- GSK1265744 5 мг добре переносився ВІЛ-1 інфікованими дорослими.
- Після прийому 5 мг QD GSK1265744 протягом 10 днів спостерігалось статистично значуще зниження (середня зміна -2,169 для GSK1265744 5 мг проти -0,092 для плацебо) РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня до 11 дня.
- Після прийому 5 мг QD GSK1265744 протягом 10 днів 2 з 7 суб'єктів змогли досягти рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 к/мл після 10 днів монотерапії.
- Після прийому 5 мг QD GSK1265744 протягом 10 днів 5 з 7 суб'єктів змогли досягти рівня РНК ВІЛ-1 <400 кл/мл після 10 днів монотерапії.
- GSK1265744 продемонстрував пропорційність експозиції в плазмі після одноразового та багаторазового введення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при порівнянні GSK1265744 5 мг QD та GSK1265744 30 мг QD (ITZ111451).
- GSK1265744 5 мг стаціонарний стан досягався на 7-й день після повторного прийому дози у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.
- Коефіцієнти накопичення для АUC, Сmax і Сt після повторного введення дози GSK1265744 у 5 мг становили 2,36, 1,96 і 2,48 відповідно.
- У цьому 10-денному дослідженні монотерапії GSK1265744 не було відібрано



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

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

**Переклад виконав:**

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



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

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An Open Label, Phase 1 Study to Evaluate the PK, Safety, Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the HIV Integrase Inhibitor, Cabotegravir (CAB; GSK1265744) in HIV Uninfected Chinese Men, Study 206898
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [10April2018] – [20April2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	China
9. Number of trial subjects	planned: 60 actual: 47
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<b>Primary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluate the safety and tolerability of the injectable agent, CAB LA injectable (600 mg dose administered every 4 weeks for 2 doses followed by every 8 weeks for 3 doses) throughout the Injection Phase (Weeks 5 to 41) in HIV-1 uninfected Chinese men.</li> <li>• Evaluate the plasma PK of CAB following repeat oral administration</li> </ul>

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

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

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

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

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

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

N/A

15. Concomitant therapy

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

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

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

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

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

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

#### *Primary PK Analyses*

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

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

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

#### *Safety Analyses of CAB LA*

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

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

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

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

*Tolerability Analyses of CAB LA*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20. PK results

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



	<p>geometric mean <math>t_{1/2}</math> of approximately 1.89 days.</p> <p>In the Injection Phase, following IM administration of 600 mg CAB LA repeated every 4 to 8 weeks over a 28-week period in adult Chinese male subjects, arithmetic mean CAB plasma concentrations were maintained above 0.166 <math>\mu\text{g/mL}</math> (protein adjusted [PA]-90% of the maximal inhibitory concentration [IC90]) from Week 5 to Week 41, and above 0.664 <math>\mu\text{g/mL}</math> (4x PA-IC90) from Week 6 to Week 41. After the final dose was administered on Week 33 (injection 5), mean CAB plasma concentrations were maintained above 0.166 <math>\mu\text{g/mL}</math> (PA-IC90) until between Week 65 and Week 77, above 0.664 <math>\mu\text{g/mL}</math> (4x PA-IC90) until Week 53, and above 1.35 <math>\mu\text{g/mL}</math> (8x PA-IC90) until between Week 41 and 53. A geometric mean peak exposure to CAB over the dosing interval (<math>\tau = 1344</math> hours) of 3.73 <math>\mu\text{g/mL}</math> at Week 33 was attained (<math>t_{\text{max}}</math>) at approximately 6.98 days post-dose (median estimate) with a total systemic exposure to CAB of 3443 <math>\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}</math> for <math>\text{AUC}(0-\tau)</math>. Thereafter, plasma concentrations of CAB declined in a monophasic manner with a geometric mean <math>t_{1/2}</math> of approximately 47 days.</p> <p>Steady state was attained by Week 9 (trough concentration following the initiation injection, i.e., loading dose), and there was no accumulation in CAB plasma concentrations following repeated IM administration of 600 mg CAB LA every 4 to 8 weeks in adult Chinese male subjects.</p> <p>CAB plasma PK parameters and exposure in this study were consistent with historical studies.</p>
21. Safety/Health Outcomes results	<p><i>Safety</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All subjects (48 [100%]) reported at least 1 AE during the study. Most AEs were reported during Injection Phase. Most AEs reported during the study were Grade 1 or Grade 2. A majority of subjects reported Grade 2 or higher AEs and common Grade 2-4 AEs during the Injection Phase, the most commonly reported Grade 2 or higher AE was injection site pain. One subject in Oral Phase experienced 2 AEs leading to permanent discontinuation of study drug or withdrawal from study. One subject reported 1 serious adverse event (SAE) during the Injection Phase. No death</li> </ul>

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

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

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


#### *Pharmacokinetics*

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

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

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

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

	<p>to CAB was 66.1% and 41.1% for C<sub>max</sub> and AUC(0-τ), respectively.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistical analysis of CAB plasma concentrations indicated that there was no appreciable accumulation of CAB plasma between Weeks 6 and 34, with a geometric mean ratio (90% CI) of 1.13 (0.894, 1.43).</li> <li>• Trough CAB plasma concentrations indicated that steady state was attained by Week 9; the geometric mean ratio [Week 9 / Week 17-33 average] (90% CI) was 0.990 (0.876, 1.12).</li> <li>• Systemic exposure of CAB (C<sub>max</sub>, C<sub>τ</sub>, and AUC[0-τ]) and terminal phase parameters (λ<sub>z</sub> and t<sub>1/2</sub>) were comparable with that observed in Japanese (201584 [FLAIR]) and Korean (201585 [ATLAS]) HIV-infected subjects from previous studies.</li> <li>• The CAB plasma PK parameters and exposure in this study were consistent with historical studies.</li> </ul> <p><i>Health Outcomes</i></p> <p>The CAB LA injections were well tolerated. Most subjects were satisfied with their CAB LA injection treatment and considered using CAB LA for HIV prevention in the future.</p>
Applicant (registration certificate holder)	 <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
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	Відкрите дослідження фази I для оцінки РК, безпеки, переносимості та прийнятності ін'єкцій інгібітору ВІЛ-інтегрази тривалої дії каботегравіру (СAB; GSK1265744) у неінфікованих ВІЛ-інфекцією китайських чоловіків, дослідження 206898
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [10 квітня 2018] – [20 квітня 2020]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 60 фактична кількість суб'єктів дослідження: 47
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити безпеку та переносимість ін'єкційного препарату CAB LA (доза 600 мг, що вводиться кожні 4 тижні за 2 прийоми, а потім кожні 8 тижнів за 3 прийоми) протягом фази ін'єкцій (з 5 по 41 тиждень) у неінфікованих</li> </ul>

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

12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь здорові особи віком від 18 до 65 років (включно), які були чоловічої статі при народженні, мали нерезультативний тест на ВІЛ у місці надання медичної допомоги ( РОС) та невизначувану рибонуклеїнову кислоту (РНК) ВІЛ-1 під час скринінгу, а також належали до групи ризику інфікування ВІЛ. Піддослідні повинні були погодитися на належне використання засобів контрацепції під час гетеросексуального статевого акту.																				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1" data-bbox="1108 406 2105 965"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1108 406 2105 446"><b>Лікування в дослідженні</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 446 1444 518"><b>Найменування лікарського засобу:</b></td> <td data-bbox="1444 446 1769 518">Пероральні САВ</td> <td data-bbox="1769 446 2105 518">САВ LA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 518 1444 582"><b>Формулювання дозування</b></td> <td data-bbox="1444 518 1769 582">Таблетки</td> <td data-bbox="1769 518 2105 582">Стерильна суспензія для ін'єкцій у флаконах</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 582 1444 694"><b>Одинична доза сила(и) / рівень(и) дозування:</b></td> <td data-bbox="1444 582 1769 694">30 мг таблетка Рівень дози = 1 таблетка</td> <td data-bbox="1769 582 2105 694">200 мг/мл стерильної суспензії Рівень дози = 600 мг (3 мл)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 694 1444 758"><b>спосіб застосування</b></td> <td data-bbox="1444 694 1769 758">Перорально</td> <td data-bbox="1769 694 2105 758">Внутрішньом'язова ін'єкція</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 758 1444 965"><b>Вказівки щодо застосування лікарського засобу</b></td> <td data-bbox="1444 758 1769 965">Застосовувати перорально. один раз на добу. Приймати щодня в один і той самий час, незалежно від прийому їжі, запиваючи водою</td> <td data-bbox="1769 758 2105 965">Внутрішньом'язова ін'єкція</td> </tr> </table> <p data-bbox="1108 965 2105 997">САВ=каботегравір (GSK1265744); LA=тонг, що діє.</p>			<b>Лікування в дослідженні</b>			<b>Найменування лікарського засобу:</b>	Пероральні САВ	САВ LA	<b>Формулювання дозування</b>	Таблетки	Стерильна суспензія для ін'єкцій у флаконах	<b>Одинична доза сила(и) / рівень(и) дозування:</b>	30 мг таблетка Рівень дози = 1 таблетка	200 мг/мл стерильної суспензії Рівень дози = 600 мг (3 мл)	<b>спосіб застосування</b>	Перорально	Внутрішньом'язова ін'єкція	<b>Вказівки щодо застосування лікарського засобу</b>	Застосовувати перорально. один раз на добу. Приймати щодня в один і той самий час, незалежно від прийому їжі, запиваючи водою	Внутрішньом'язова ін'єкція
<b>Лікування в дослідженні</b>																					
<b>Найменування лікарського засобу:</b>	Пероральні САВ	САВ LA																			
<b>Формулювання дозування</b>	Таблетки	Стерильна суспензія для ін'єкцій у флаконах																			
<b>Одинична доза сила(и) / рівень(и) дозування:</b>	30 мг таблетка Рівень дози = 1 таблетка	200 мг/мл стерильної суспензії Рівень дози = 600 мг (3 мл)																			
<b>спосіб застосування</b>	Перорально	Внутрішньом'язова ін'єкція																			
<b>Вказівки щодо застосування лікарського засобу</b>	Застосовувати перорально. один раз на добу. Приймати щодня в один і той самий час, незалежно від прийому їжі, запиваючи водою	Внутрішньом'язова ін'єкція																			
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД																				
15. Супутня терапія	<p data-bbox="1086 1037 2123 1212">Дозволені препарати: Прийом ліків, розпочатий до 1-го дня дослідження, вважався попереднім прийомом ліків. Під супутніми ліками розуміли ліки, які приймали в 1-й день або після нього. Прийом ліків, розпочатий до 1-го дня і продовжений після 1-го дня, враховувався як попередній, так і супутній прийом ліків.</p> <p data-bbox="1086 1228 2123 1364">Будь-які ліки або вакцини (включаючи безрецептурні або рецептурні ліки, вітаміни та/або рослинні добавки, включаючи традиційну китайську медицину), які суб'єкт приймав на момент реєстрації або отримував під час дослідження, реєструвалися разом з наступними деталями:</p> <ul data-bbox="1086 1380 2123 1484" style="list-style-type: none"> <li>• Причина використання;</li> <li>• Дати адміністрування, включаючи дати початку та закінчення;</li> </ul>																				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інформація про дозування, включаючи дозу та частоту прийому.</li> </ul> <p>Якщо виникали питання щодо супутньої або попередньої терапії, зв'язувалися з лікарем-монітором.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Параметри плазмової концентрації САВ РК після багаторазового перорального прийому один раз на день (з 1-го по 4-й тиждень) включені (як дозволено даними): <math>C_t</math>, <math>AUC(0-t)</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>t_{1/2}</math> та <math>\lambda_z</math>.</li> <li>Параметри плазми САВ РК після введення САВ LA IM (з 5-го по 41-й тиждень) включені (як дозволено даними): <math>C_t</math>, <math>AUC(0-t)</math>, <math>C_{max}</math> і <math>t_{max}</math>.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Параметри плазмової концентрації САВ РК після введення САВ LA внутрішньовенно (з 5-го по 89-й тиждень) відповідно до отриманих даних, включаючи <math>C_t</math>, <math>AUC(0-t)</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>t_{1/2}</math> та <math>\lambda_z</math>.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Первинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Параметри безпеки та переносимості, включаючи ПР, клінічні лабораторні аналізи, відміни дослідження через ПР, оцінку життєво важливих показників та оцінку ISR.</li> </ul> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Параметри безпеки та переносимості, включаючи ПР, відмову від дослідження через ПР, оцінку життєво важливих показників та клініко-лабораторну оцінку.</li> <li>Частота припинення ін'єкцій, кількість і тяжкість ISR, а також додаткові показники прийнятності.</li> <li>Може бути вивчена оцінка взаємозв'язку між значущими параметрами безпеки та переносимості і САВ РК.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<i>Розгляд розміру вибірки</i>



Розмір вибірки у 40 осіб, які отримували лікування CAB LA, був обраний для того, щоб забезпечити адекватну оцінку даних з безпеки, переносимості та фармакокінетики в цій популяції до переходу у велику Фазу 3 дослідження.

#### *Первинні аналізи PK*

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

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

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

#### *Аналіз безпеки CAB LA*

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

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

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

*Аналіз переносимості CAB LA*

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

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

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

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

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

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

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

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

а. Відсотки були розраховані з використанням кількості суб'єктів з доступною інформацією

<p>20. Результати ефективності</p>	<p style="text-align: center;">(тобто, n) як знаменника.</p> <p>У пероральній фазі після щоденного перорального прийому 30 мг САВ, повторюваного протягом 28 днів дорослими китайськими чоловіками, середньгеометрична пікова експозиція САВ протягом інтервалу дозування (<math>\tau = 24</math> години) на 27-й день становила 10,5 мкг/мл (<math>t_{max}</math>) приблизно через 2 години після прийому дози (медіана), а загальна системна експозиція САВ становила 191 год*мкг/мл для <math>AUC(0-\tau)</math>. Після цього плазмові концентрації САВ знижувалися монофазно із середнім геометричним часом <math>t_{1/2}</math> приблизно 1,89 дня.</p> <p>У фазі ін'єкцій після внутрішньовенного введення 600 мг САВ LA кожні 4-8 тижнів протягом 28 тижнів дорослим китайським чоловікам середні арифметичні концентрації САВ у плазмі крові підтримувалися вище 0,166 мкг/мл (скоригована на білок [РА] - 90% від максимальної інгібуючої концентрації [IC90]) з 5-го по 41-й тиждень, і вище 0,664 мкг/мл (4x РА-IC90) з 6-го по 41-й тиждень. Після введення останньої дози на 33-му тижні (ін'єкція 5) середні концентрації САВ у плазмі крові підтримувалися вище 0,166 мкг/мл (РА-IC90) до 65-го та 77-го тижня, вище 0,664 мкг/мл (4x РА-IC90) до 53-го тижня та вище 1,35 мкг/мл (8x РА-IC90) до 41-го та 53-го тижня. Середня геометрична пікова експозиція САВ протягом інтервалу дозування (<math>\tau = 1344</math> години) 3,73 мкг/мл на 33-му тижні досягалася (<math>t_{max}</math>) приблизно через 6,98 дня після прийому дози (медіана оцінки) із загальною системною експозицією САВ 3443 год*мкг/мл для <math>AUC(0-\tau)</math>. Після цього плазмові концентрації САВ знижувалися монофазно із середнім геометричним часом <math>t_{1/2}</math> приблизно 47 дня.</p> <p>Стаціонарний стан досягався на 9-му тижні (концентрація після початкової ін'єкції, тобто навантажувальна доза), і не спостерігалось накопичення концентрації САВ у плазмі крові після повторного внутрішньовенного введення 600 мг САВ LA кожні 4-8 тижнів дорослим китайським пацієнтам чоловічої статі.</p> <p>Параметри РК плазми крові САВ та експозиція в цьому дослідженні узгоджувалися з даними історичних досліджень.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><i>Безпека</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Всі учасники (48 [100%]) повідомили про щонайменше 1 ПР під час дослідження. Найбільше повідомлень про ПР було зафіксовано під час фази ін'єкцій. Більшість ПР, про які повідомлялося під час дослідження, були 1-го або 2-го ступеня. Більшість суб'єктів повідомляли про побічні реакції 2 або вище ступеня та поширені побічні реакції 2-4 ступеня під час фази ін'єкції,</li> </ul>

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

препарату.

- Під час ін'єкційної фази повідомлялося про більшу кількість ПР порівняно з пероральною фазою, а ISR виникали у всіх суб'єктів. Більшість ISR були 1-го або 2-го ступеня, а найпоширенішою медикаментозною ПР 2-го ступеня був біль у місці ін'єкції, про яку повідомлялося найчастіше. Жоден з ПР не призвів до виходу з дослідження або припинення прийому досліджуваного препарату.
- Один суб'єкт повідомив про 1 СПЯ (постпроцедурна кровотеча) під час фази ін'єкцій, яка була розцінена як така, що не пов'язана з досліджуваним препаратом.
- Під час дослідження не було зафіксовано жодного смертельного випадку.
- Більшість учасників (60%) повідомили про лабораторні відхилення 2 ступеня або вище, але жодне з лабораторних відхилень не відповідало критеріям відміни.

#### *Фармакокінетика*

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

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

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

- Середня геометрична пікова системна експозиція протягом інтервалу дозування досягалася з медіаною  $t_{max}$  приблизно через 6,98 дня після прийому дози. Після цього плазмові концентрації САВ знижувалися з

	<p>середнім геометричним <math>t_{1/2}</math> приблизно 47 днів, що приблизно в 25 разів довше, ніж після перорального застосування, і підтверджує кінетику, обмежене всмоктування, раніше представлену для САВ LA при внутрішньом'язовому введенні.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CL/F коливався від 0,0884 до 0,472 л/год.</li> <li>• Міжсуб'єктна варіабельність (%CVb) ступеня системного впливу САВ становила 66,1% та 41,1% для C<sub>max</sub> та AUC(0-τ) відповідно.</li> <li>• Статистичний аналіз концентрацій САВ у плазмі крові показав, що між 6-м і 34-м тижнями не було помітного накопичення САВ у плазмі крові, середнє геометричне відношення (90% CI) становило 1,13 (0,894, 1,43).</li> <li>• Концентрації САВ у плазмі крові вказували на те, що стаціонарний стан був досягнутий на 9-му тижні; середнє геометричне відношення [середнє значення на 9-му тижні / середнє значення на 17-33-му тижні] (90% CI) становило 0,990 (0,876, 1,12).</li> <li>• Системна експозиція САВ (C<sub>max</sub>, C<sub>t</sub> і AUC[0-τ]) і параметри термінальної фази (λ<sub>z</sub> і t<sub>1/2</sub>) були порівнянними з тими, що спостерігалися у японських (201584 [FLAIR]) і корейських (201585 [ATLAS]) ВІЛ-інфікованих суб'єктів за даними попередніх досліджень.</li> <li>• Параметри РК плазми крові САВ та експозиція в цьому дослідженні узгоджувалися з даними історичних досліджень.</li> </ul> <p><i>Результати для здоров'я</i></p> <p>Ін'єкції САВ LA переносилися добре. Більшість респондентів були задоволені ін'єкційним лікуванням САВ LA і розглядали можливість використання САВ LA для профілактики ВІЛ-інфекції в майбутньому.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger)  Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

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

**Переклад виконав:**

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





**Clinical Trial Report - 21**  
**Study ID- ADME / Document ID: 2015N258625\_00**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A mechanistic static model-based evaluation of cabotegravir (GSK1265744) as a perpetrator of drug-drug interactions  Study: ADME / Document ID: 2015N258625_00
6. Phase of clinical trial	N/A
7. Period of clinical trial	N/A
8. Countries, where clinical trial has been conducted	UK
9. Number of trial subjects	planned: N/A actual: N/A
10. Main purpose and secondary objective of CT	The objective of this investigation is to predict the potential effect of cabotegravir on the exposure (AUC) of substrates (co-medications) cleared via UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2-K.
11. Clinical trial design	In vitro data were incorporated into mechanistic models to further investigate the drug-drug interaction potential of cabotegravir and determine the need to conduct a clinical drug-drug interaction study upon co-administration in clinical development. The test system for this analysis was limited to calculations using a static (static with

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

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

Where:

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

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

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

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

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

Where:

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

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

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

$D$  is the highest anticipated clinical dose of cabotegravir

$Q_h$  is the hepatic blood flow

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

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

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

Where:

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

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

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

Model parameters for cabotegravir are shown in Table 1.

**Table 1 Model parameters used for cabotegravir**

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

N/A = Not Applicable

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

N/A

20. Efficacy /PK results

Efficacy not evaluated in this study.

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

systemic exposure (AUC) are shown in Table 2.

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

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

\* sensitivity analysis

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

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

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

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

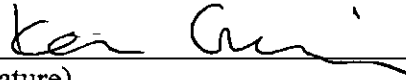
<sup>a</sup> sensitivity analysis

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

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

<sup>a</sup> sensitivity analysis

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

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

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



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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b> Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія  <b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b> Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Бельгія
4. Проведені дослідження:	✓ так    ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Механістична статична модель на основі оцінки каботегравіру (GSK1265744) як винуватця лікарських взаємодій  Дослідження: ADME / ідентифікатор документа: 2015N258625_00
6. Фаза клінічного випробування	Н/Д
7. Період клінічного випробування	Н/Д
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: Н/Д фактично: Н/Д
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є прогнозування потенційного впливу каботегравіру на експозицію (AUC) субстратів (супутніх препаратів), що кліренсуються за допомогою UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K.
11. Дизайн клінічного випробування	Дані in vitro були включені в механістичні моделі для подальшого вивчення потенціалу взаємодії каботегравіру з лікарськими засобами та визначення

	необхідності проведення клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів при сумісному застосуванні в ході клінічних розробок. Тест-система для цього аналізу була обмежена розрахунками з використанням статичної (нерухомої по відношенню до кожного субстрату зонда (де це можливо) математичної моделі для прогнозування збільшення AUC субстратів UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K у присутності САВ.
12. Основні критерії включення	У цьому аналізі використовувалися відповідні значення експозиції, такі як Стах, отримані з літератури, включаючи LA115428 (здорові суб'єкти).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Стах САВ (20,48 мкМ) було отримано з літератури для оцінки впливу САВ як інгібітора на різні ферменти та транспортери.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Н/Д
17. Критерії оцінки безпеки	Н/Д
18. Статистичні методи	<p><b>Тестова система</b></p> <p>Тест-система для цього аналізу була обмежена розрахунками з використанням статичної (статичної щодо кожного субстрату зонда (де це можливо)) математичної моделі для прогнозування збільшення AUC UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K у присутності каботегавіру.</p> <p><b>Методи та процедури</b></p> <p>Підходи з використанням механістичних статичних моделей для кількісного прогнозування взаємодії лікарських засобів всебічно висвітлені в літературі. Для оцінки величини взаємодії були застосовані механістичні статичні моделі, які враховують оборотне інгібування відповідного механізму (наприклад, UGT, OAT або MATE) і внесок кліренсу, фракції метаболізму (fm) для ферментів, що метаболізують лікарські засоби UGT, або фракції екскреції (fe) для білків-переносників лікарських засобів OAT або MATE.</p> <p><u>Оцінка ризику DDI для UGT1A3 та UGT1A9</u></p> <p>Механічні статичні математичні моделі, що використовуються для аналізу UGT, описані в літературі і наведені нижче:</p>

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

Де:

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

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

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

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

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

Де:

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

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

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

$D$  - найвища очікувана клінічна доза каботегравіру

$Q_h$  - печінковий кровотік

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

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

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

Де:

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

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

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

Параметри моделі для каботегравіру наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 Параметри моделі, використані для каботегравіру

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

Н/Д = немає даних

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

Н/Д

20. Результати ефективності

Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.

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

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

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

\* аналіз чутливості

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

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

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

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

\* аналіз чутливості

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

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

\* аналіз чутливості

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

	збільшенні вільної фракції або системних концентрацій у >2 рази ризик виникнення DDI все ще залишається низьким (тобто <2 разів).
21. Результати безпеки	Безпека не оцінювалася в цьому дослідженні.
22. Висновок (заключення)	Для прогнозування впливу каботегравіру на субстрати UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K була використана механістична статична математична модель. Результати моделі показали, що каботегравір має низький ризик бути винуватцем DDI із субстратами UGT1A3, UGT1A9, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K (прогнозована зміна AUC <2 разів).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен 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 - 22**  
**Study ID- ADME / Document ID: 2018N389974 01**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available )	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<b>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release</b> Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT  <b>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product)</b> Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company) Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220 Belgium
4. Studies conducted:	✓yes    no    if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Evaluation of Cabotegravir (GSK1265744) Drug-Drug Interactions using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling.  Study: ADME / Document ID: 2018N389974 01
6. Phase of clinical trial	N/A
7. Period of clinical trial	N/A
8. Countries, where clinical trial has been conducted	UK
9. Number of trial subjects	Data from multiple studies incorporated into model
10. Main purpose and secondary objectives of CT	To assess CAB drug-drug interaction potential using Simcyp v17.1 PBPK software. The PBPK model was used to evaluate the clinical

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

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

PBPK models of several OAT1/OAT3 substrates and inhibitors were verified in the Simcyp simulator by comparison with actual clinical DDI published reports. Simulated DDIs of OAT1/OAT3 substrates (methotrexate, tenofovir, ciprofloxacin, cidofovir, cefuroxime, oseltamivir carboxylate, baricitinib, and S44121) and inhibitors (probenecid, diclofenac) predicted the AUC ratios accurately within 5%-30% of observed mean clinical DDIs (Table 1). Detailed statistical analysis is reported in StatTrack\_10549 V1, which provides a more detailed assessment of the comparison of the simulations to the reported observed values. On this basis, Simcyp simulator and related files were qualified as appropriately sensitive for predicting OAT1/OAT3 inhibition-mediated clinical DDIs.

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

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

DDI Drugs (Substrate – Perpetrator)	AUC Ratio		C <sub>max</sub> Ratio			
	Observed	Simulated	Observed	Simulated		
Methotrexate – Diclofenac <sup>3</sup>	1.3	1.0 (1.0 – 1.0)	1.0	1.0 (1.0 – 1.0)		
Cefuroxime – Probenecid <sup>2</sup>	1.4	1.8 (1.3 – 2.4)	1.1	1.1 (1.0 – 1.2)		
Adelovir – Probenecid <sup>2</sup>	1.8	1.7 (1.3 – 2.0)	NR	1.5 (1.2 – 1.7)		
	Half-Life Mean Ratio		Plasma Clearance Mean Ratio		C <sub>12</sub> Mean Ratio <sup>5</sup>	
	Observed	Predicted	Observed	Predicted	Observed	Predicted
Methotrexate – Probenecid	1.5	1.3	0.64	0.64	4.4	3.8

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

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

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

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

Study Ref	AUC (0-inf) h·ng/mL Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		C <sub>max</sub> (µg/mL) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		CL (L/h) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		T-half (h) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)		Y <sub>d</sub> /F (L/Kg) Geometric Mean (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> percentile)	
	Observed	Simulated	Observed	Simulated	Observed	Simulated	Observed	Simulated	Observed	Predicted
LAM17010 30 mg PO SD Healthy Volunteers	146 (118, 167)	114 (56, 238)	3.6 (3.3, 4.0)	3.2(2.5, 4.5)	0.21 (0.18, 0.23)	0.28 (0.15, 0.54)	39 (36, 42)	34 (30, 66)	NR	0.12 (0.11, 0.13)
201479 30 mg PO SD Healthy Volunteers	127 (95, 176)	132 (68, 276)	3.6 (2.9, 4.3)	3.3 (2.4, 4.3)	0.24 (0.18, 0.32)	0.24 (0.13, 0.45)	37 (33, 42)	39 (24, 72)	0.15	0.12 (0.11, 0.14)
201480 30 mg PO SD Healthy Volunteers	140 (115, 170)	122 (60, 247)	3.4 (3.0, 3.8)	3.2 (2.4, 4.3)	0.21 (0.18, 0.26)	0.26 (0.14, 0.50)	41 (37, 45)	36 (21, 70)	0.15	0.12 (0.11, 0.14)
201480 30 mg PO SD Severely Renally Impaired Patients	143 (115, 177)	118 (55, 255)	3.3 (2.7, 4.2)	3.0 (2.2, 4.0)	0.21 (0.17, 0.26)	0.28 (0.14, 0.55)	39 (34, 45)	36 (10, 71)	0.14 (0.12, 0.16)	0.13 (0.12, 0.14)

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

Study <sup>□</sup>	AUC(0-∞) <sup>¶</sup> h <sub>h</sub> μg/mL <sup>□</sup>		C <sub>max</sub> (μg/mL) <sup>□</sup>		CL(L/h) <sup>□</sup>	
	Observed <sup>□</sup>	Simulated <sup>□</sup>	Observed <sup>□</sup>	Simulated <sup>□</sup>	Observed <sup>□</sup>	Simulated <sup>□</sup>
205712-Cab-30-mg-QD-Repeat-Dose <sup>¶</sup> PK from day-14 in healthy adults <sup>□</sup>	104 <sup>¶</sup> (87,124) <sup>□</sup>	109 <sup>¶</sup> (54,230) <sup>□</sup>	6.4 <sup>¶</sup> (5.5,7.4) <sup>□</sup>	6.2 <sup>¶</sup> (3.7,11.0) <sup>□</sup>	0.29 <sup>¶</sup> (0.24,0.34) <sup>□</sup>	0.28 <sup>¶</sup> (0.13,0.55) <sup>□</sup>
LAI117011-Cab-30-mg-QD-Repeat-Dose <sup>¶</sup> PK from Day-11 in healthy female adults <sup>□</sup>	133(121,148) <sup>¶</sup>	120(59,261) <sup>¶</sup>	7.8(7.1,8.6) <sup>¶</sup>	7.0(4.2,12.8) <sup>¶</sup>	NR <sup>¶</sup>	0.25(0.11,0.50) <sup>¶</sup>

NR - Not Reported <sup>¶</sup>

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

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

Enzyme/DDI/ (Substrate- Perpetrator) <sup>1</sup>	AUC <sub>0-24</sub> Ratio <sup>1</sup>		C <sub>max</sub> Ratio <sup>1</sup>		CL Ratio <sup>1</sup>	
	Observed <sup>2</sup>	Simulated <sup>2</sup>	Observed <sup>2</sup>	Simulated <sup>2</sup>	Observed <sup>2</sup>	Simulated <sup>2</sup>
Treatment Comparison: CAB+ UGT-Inducer vs. CAB <sup>2</sup>						
UGT1A1-Induction <sup>1</sup> Cabotegravir <sup>1</sup> Rifampin <sup>2</sup>	0.41 <sup>2</sup>	0.52 (0.21- 0.66) <sup>2</sup>	0.94 <sup>2</sup>	0.93 (0.83- 0.97) <sup>2</sup>	2.4 <sup>2</sup>	2.3 (1.5-4.6) <sup>2</sup>

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

2. → Average Geometric mean ratio (minimum and maximum predicted ratio) after incorporating 4 different *in vitro* UGT1A1 Induction values for Rifampin from 2 literature studies<sup>1</sup>

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

Study <sup>1</sup>	Mean AUC ratio <sup>1</sup>		Mean C <sub>max</sub> ratio <sup>1</sup>	
	Observed <sup>2</sup>	Simulated <sup>2</sup>	Observed <sup>2</sup>	Simulated <sup>2</sup>
30 mg PO-SD <sup>1</sup>				
GSK report 2016/29752/00 for observed data in UGT1A1 polymorphic population, and <sup>1</sup> predictions using Simcyp <sup>2</sup> in poor or normal UGT1A1 metabolizers for simulated data. <sup>1</sup>	1.41 <sup>2</sup>	1.41 <sup>2</sup>	1.27 <sup>2</sup>	1.03 <sup>2</sup>

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

2. → Ratio of AUC or C<sub>max</sub> in Simcyp healthy volunteer population modified to UGT1A1 poor metabolizers only to Simcyp population without poor UGT1A1 metabolizers.<sup>1</sup>

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



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

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

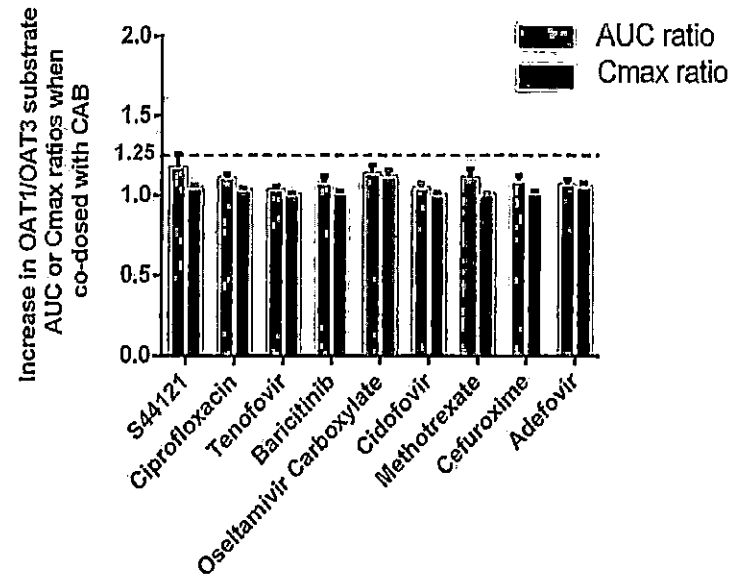
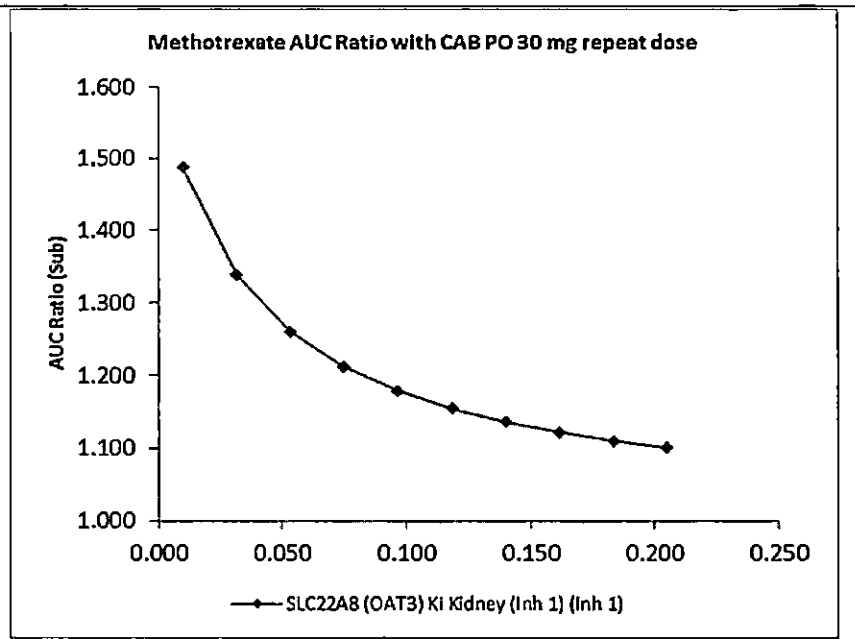


Table 6

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

Substrate-Drug† (Transporter)‡	AUC-Ratio--Geometric-Mean (95 <sup>th</sup> -Percentile)‡	Cmax-Ratio--Geometric-Mean (95 <sup>th</sup> -Percentile)‡
	Predicted‡	Predicted‡
S4121† (OAT1-and-OAT3)‡	1.18-(1.07--1.34)‡	1.05-(1.02--1.10)‡
Methotrexate-(OAT3)‡	1.11-(1.04--1.23)‡	1.01-(1.00--1.03)‡
Ciprofloxacin-(OAT3)‡	1.11-(1.06--1.17)‡	1.04-(1.02--1.05)‡
Tenofovir-(OAT1)‡	1.04-(1.01--1.07)‡	1.01-(1.00--1.02)‡
Baricitinib-(OAT1)‡	1.08-(1.04--1.16)‡	1.02-(1.00--1.04)‡
Oseltamivir-carboxylate- (OAT3)‡	† 1.14-(1.07--1.23)‡	† 1.12-(1.07--1.20)‡
Cidofovir-(OAT3)‡	1.05-(1.02--1.10)‡	1.01-(1.00--1.03)‡
Cefuroxime-(OAT1)‡	.....1.09-(1.04,1.17)‡	1.02-(1.01,1.04)‡
Adefovir-(OAT1)‡	.....1.07-(1.03--1.14)‡	1.05-(1.03--1.10)‡

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



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

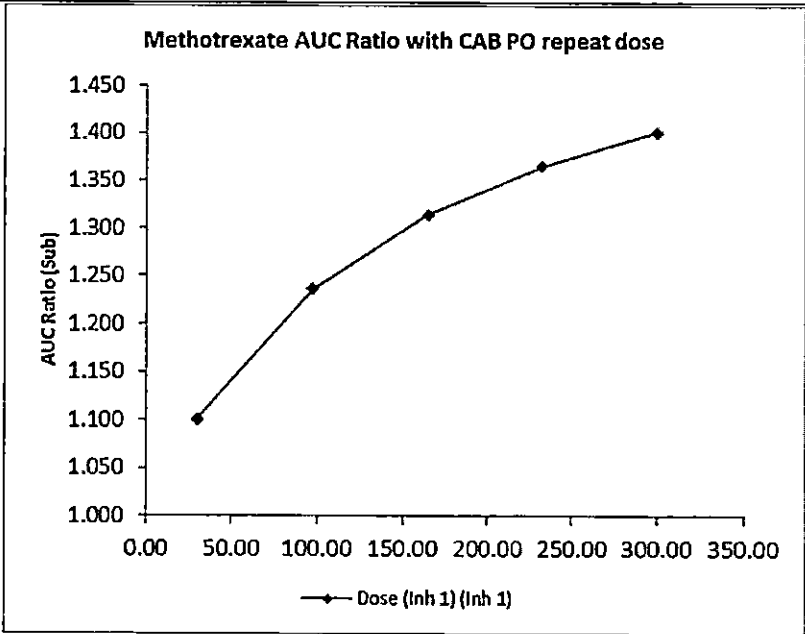
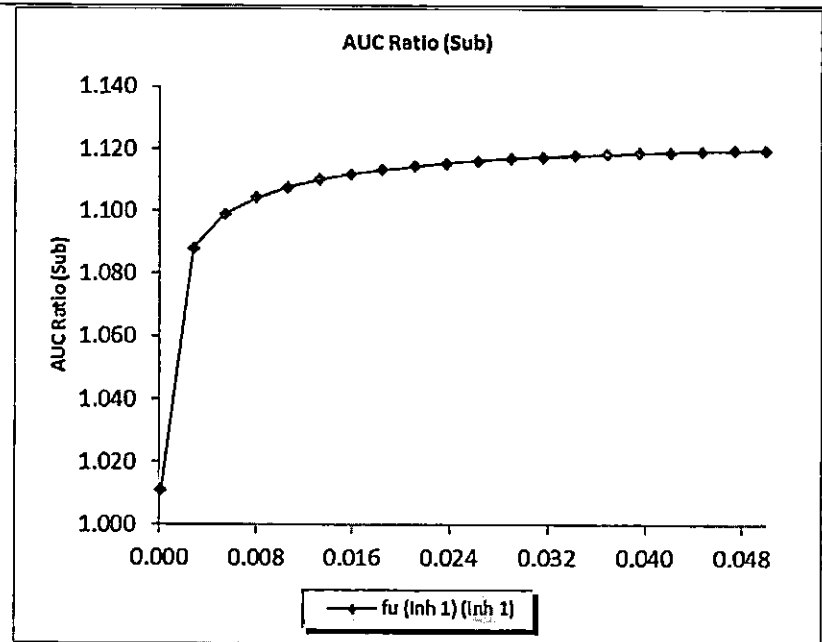


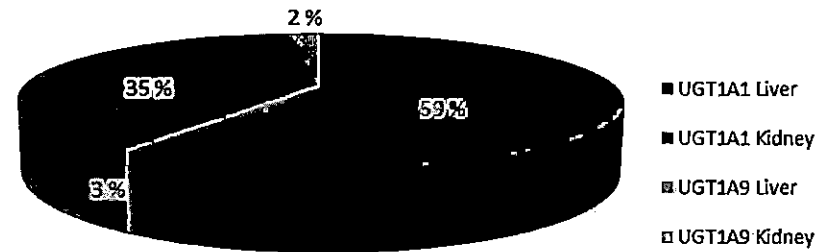
Figure 4 Sensitivity Analysis for DDI Prediction for Methotrexate AUCR and CAB Plasma Fu



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

Figure 5 CAB  $f_m$  Simulations for UGT1A1 and UGT1A9

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



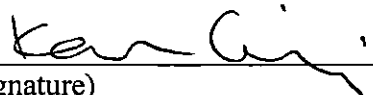
The CAB PBPK model was further used to predict the DDI between UGT1A1 and UGT1A9 inhibitors such as Atazanavir and Mefenamic acid. Simulated AUC and C<sub>max</sub> ratio in DDI studies between UGT1A1 substrate Raltegravir and UGT1A1 inhibitor Atazanavir; UGT1A1 substrate Raltegravir and UGT1A1 inducer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

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

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



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

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

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	<p><b>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії</b></p> <p>Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT / Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, Велика Британія</p> <p><b>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту)</b>  Стерігенікс Бельгія (Фльорус) СА (Сотера Хелс Кампані) / Sterigenics Belgium (Fleurus) SA (A Sotera Health Company)  Зонінг Індастріель, Авеню де л'Есперанс, Фльорус, 6220 / Zoning Industriel, Avenue de l'Espérance Fleurus, 6220  Бельгія</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, кодовий номер клінічного випробування	<p>Оцінка взаємодії каботегравіру (GSK1265744) з лікарськими засобами за допомогою фізіологічного фармакокінетичного моделювання.</p> <p>Дослідження: ADME / ідентифікатор документа: 2018N389974 01</p>
6. Фаза клінічного випробування	Н/Д

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

0,81 мкМ та 0,41 мкМ відповідно. Аналіз на основі моделі РВРК для подальшої оцінки клінічного ризику інгібування ОАТ1 та/або ОАТ3, опосередкованого каботегравіром, був проведений за допомогою програмного забезпечення Simсур v17.1. САВ в основному метаболізується UGT1A1 і меншою мірою UGT1A9. Таким чином, модель РВРК також була використана для подальшої оцінки DDI з відповідними клінічними інгібіторами UGT1A1 та UGT1A9. Модель РВРК каботегравіру була розроблена на основі його фізико-хімічних властивостей, вимірювань *in vitro* кліренсу ферментів (UGT1A1 та UGT1A9) та вимірюваних *in vitro* значень інгібування ОАТ1/ОАТ3, а також клінічних спостережень за перебігом РК.

Моделі РВРК декількох субстратів та інгібіторів ОАТ1/ОАТ3 були перевірені на симуляторі Simсур шляхом порівняння з реальними клінічними DDI, опублікованими у звітах. Змодельовані DDI субстратів ОАТ1/ОАТ3 (метотрексат, тенофовір, ципрофлоксацин, цидофовір, цефуроксим, озельтамівір карбоксилат, барицитиніб та S44121) та інгібіторів (пробенецид, диклофенак) передбачали співвідношення АUC з точністю до 5%-30% від спостережуваних середніх клінічних DDI (Таблиця 1). Детальний статистичний аналіз представлений у звіті StatTrack\_10549 V1, який надає більш детальну оцінку порівнянню результатів моделювання зі спостережуваними значеннями, про які повідомляється у звіті. На цій основі симулятор Simсур та пов'язані з ним файли були кваліфіковані як належним чином чутливі для прогнозування клінічних DDI, опосередкованих інгібуванням ОАТ1/ОАТ3.

**Таблиця 1** Змодельовані та спостережувані фармакокінетичні параметри для субстратів ОАТ1/ОАТ3 після сумісного застосування з інгібіторами ОАТ1/ОАТ3 для кваліфікації програмного забезпечення Simсур

Наркотики DDI (субстрат - порушник)	Коефіцієнт AUC		Коефіцієнт C <sub>max</sub>	
	Спостеріга-ється	Змодельо-ваний	Спостері-гається	Змодельо-ваний
S44121 - Пробенецид1	2,2 (1,9-2,7)	2,1 (1,2 -4,8)	NR	1,2 (1,1-13)
Ципрофлоксацин - Пробенецид1	1,7	1,6 (1,2-23)	1,2	1,2 (1,1 -13)
Тенофовір - S441211	0,89 (0,56-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	NR	1,0 (1,0-1,1)
Барicitиніб - Пробенецид2	2,0 (1,9, 2,2) <sup>4</sup>	1,8 (1,3, 2,8) <sup>2</sup>	1,0 (0,94, 1,1) <sup>4</sup>	1,1 (1,0, 1,2) <sup>2</sup>
Озельтамівір карбоксилат - Пробенецид2	2,5 (2,3, 2,8) <sup>4</sup>	2,2 (1,5, 3,0) <sup>2</sup>	1,9 (1,7, 2,0) <sup>4</sup>	1,8 (1,4, 2,3) <sup>2</sup>
Цидофовір - Пробенецид2	1,0	13 (1,1, 1,7)	1,1	1,1 (1,0, 1,1)

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

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

Модель САВ РВРК була перевірена шляхом порівняння з наявними клінічними дослідженнями після одноразового та багаторазового введення 30 мг каботегравіру здоровим добровольцям. Модель РВРК каботегравіру точно передбачила параметри РК каботегравіру (в межах прийнятних критеріїв біоеквівалентності (0,80-1,25) як для досліджень одноразових, так і багаторазових доз) (Таблиця 2 і Таблиця 3). Параметри САВ РК у пацієнтів з тяжкою нирковою

недостатністю (вбудовані в Simsur) також були змодельовані і порівняні зі спостережуваними клінічними даними (таблиця 2, дослідження 201480). Також було змодельовано ступінь взаємодії препарату з індуктором UGT1A1 рифампіном (табл. 4). Модель РВРК була додатково перевірена шляхом моделювання параметрів САВ РК у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та недостатнім метаболізмом UGT1A1 (табл. 5). Всі змодельовані значення були в межах критеріїв прийнятності 80%-125%. Більш детальна оцінка представлена у звіті StatTrack\_10549 V1.

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

Посилання на дослідження	AUC (0-інф) ч. мкг/мл Геометричне середнє (5-95-й перцентиль)		Стах (мкг/мл) Середнє геометричне значення(5-95-й перцентиль)		CL (л/год) Середнє геометричне значення (5-95-й перцентиль)		T-половина(h) Геометричне середнє значення(5-95-й перцентиль)		Vd/F(л/кг) Середнє геометричне значення (5-95-й перцентиль)	
	Спостережується	Змодельованій	Спостережується	Змодельованій	Спостережується	Змодельованій	Спостережується	Змодельованій	Спостережується	Прогнозується
LA117010 30 мг PO SD Здорові добровольці	146 (128; 167)	114 (56238)	3,6 (3,3; 4,0)	3,2 (2,5, 4,3)	0,21 (0,18; 0,23)	0,28 (0,15, 0,54)	39 (36,42)	34 (20,66)	NR	0,12 (0,11; 0,13)
201479 30 мг PO SD Здорові добровольці	127 (95170)	132 (68; 276)	3,6 (2,9; 4,3)	3,2 (2,4; 4,2)	0,24 (0,18, 0,32)	0,24 (0,13, 0,45)	37 (33,42)	39 (24; 72)	0,15	0,12 (0,11, 0,14)
201480 30 я PO SD Здорові добровольці	140 (116; 170)	122 (60; 247)	3,4 (3,0, 3,8)	3,2 (2,4; 4,3)	0,21 (0,18, 0,26)	0,26 (0,14, 0,50)	41 (37,45)	36 (21,70)	0,15	0,12 (0,11, 0,14)
201480 30 мг PO SD Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю	143 (115, 177)	115 (55, 255)	3,3 (2,7, 4,2)	3,0 (2,2; 4,0)	0,21 (0,17, 0,26)	0,28 (0,14, 0,55)	39 (34, 45)	36 (20, 71)	0,14 (0,12; 0,16)	0,13 (0,12, 0,14)



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

Дослідження	AUC(0- T) (год*мкг/мл)		C <sub>max</sub> (мкг/мл)		CL (л/год)	
	Спостерігається	Змодельований	Спостерігається	Змодельований	Спостерігається	Змодельований
Середнє геометричне значення (5-95-й процентиль)						
205712 Cab 30 мг QD Повторні дози РК з 14-го дня у здорових дорослих	104 (87, 124)	109 (54, 230)	6,4 (5,5, 7,4)	6,2 (3,7, 11,0)	0,29 (0,24; 0,34)	0,28 (0,13, 0,55)
LA1117011 Каб 30 мг QD Повторна доза ПК з 11-го дня у здорових жінок	133 (121; 148)	120 (59, 261)	7,8 (7,1, 8,6)	7,0 (4,2, 12,8)	NR	0,25 (0,11; 0,50)

NR— не повідомлялось.

1. середнє геометричне значення(95%CI)

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

Фермент DDI (субстрат - випуваець)	Коефіцієнт AUC0- inf		Коефіцієнт Cmax		Коефіцієнт CL	
	Спосте- рігасть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний	Спостері- гасться <sup>1</sup>	Змодельо- ваний	Спосте- рігасть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний
Лікування Порівняння: САВ + випуваець UGT проти САВ						
Індукційний каботегравір UGT1A1 - Рифампін	0,41	0.52 (0.21 - 0.66) <sup>2</sup>	0,94	0.93 (0.83 - 0.97)	2,4	2.3 (1.5 - 4.6) <sup>2</sup>

1 Середнє геометричне відношення для спостережуваних

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

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

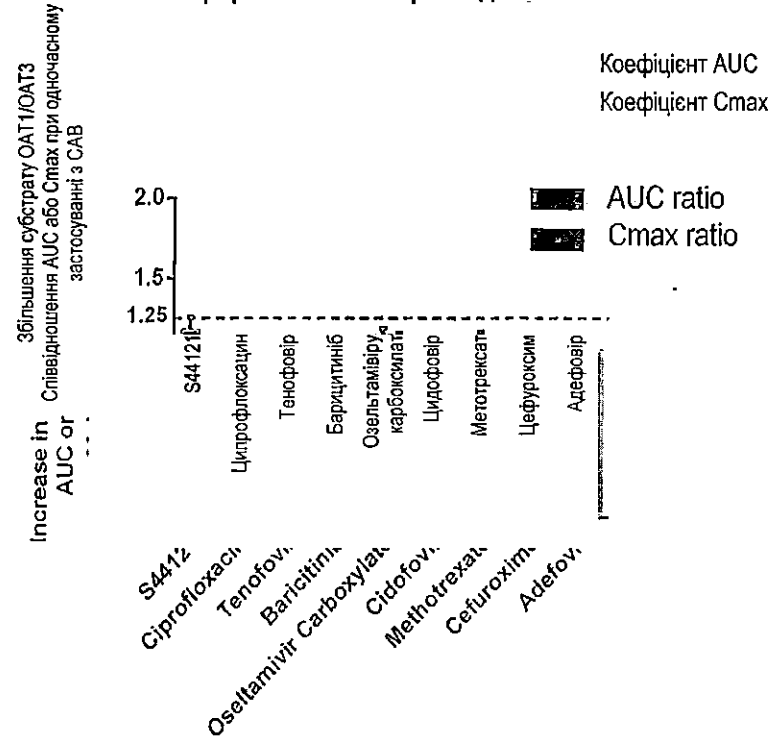
Дослідження	Середнє значення AUC		Середнє співвідношення Cmax	
	Спосте- рігасть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний <sup>2</sup>	Спосте- рігасть- ся <sup>1</sup>	Змодельо- ваний <sup>2</sup>
30 мг PO SD				
Звіт GSK 2016N297524_00 для спостережуваних даних у поліморфній популяції UGT1A1, а також прогнози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

1. Відношення AUC або C<sub>max</sub> у популяціях з генотипом низької активності UGT1A1 до генотипу нормальної активності UGT1A1
2. Співвідношення AUC або C<sub>max</sub> у популяції здорових добровольців Simсур, модифікованих тільки до недостатнього метаболізму UGT1A1, до популяції Simсур без недостатнього метаболізму UGT1A1.

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

10-кратним збільшенням значень  $f_u$  в симуляції (Рис. 4).

**Рисунок 1** Прогнози для співвідношення AUC та  $C_{max}$  субстратів OAT1/OAT3 при одночасному застосуванні з пероральною повторною дозою САВ 30 мг



**Таблиця 6** Прогнози Simсур - прогнози пригнічення OAT1 та/або OAT3 у стабільному стані після повторного прийому 30 мг перорально один раз на добу протягом 14 днів та сумісного прийому з разовими дозами специфічних субстратів OAT1/OAT3 на 10-й день

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

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

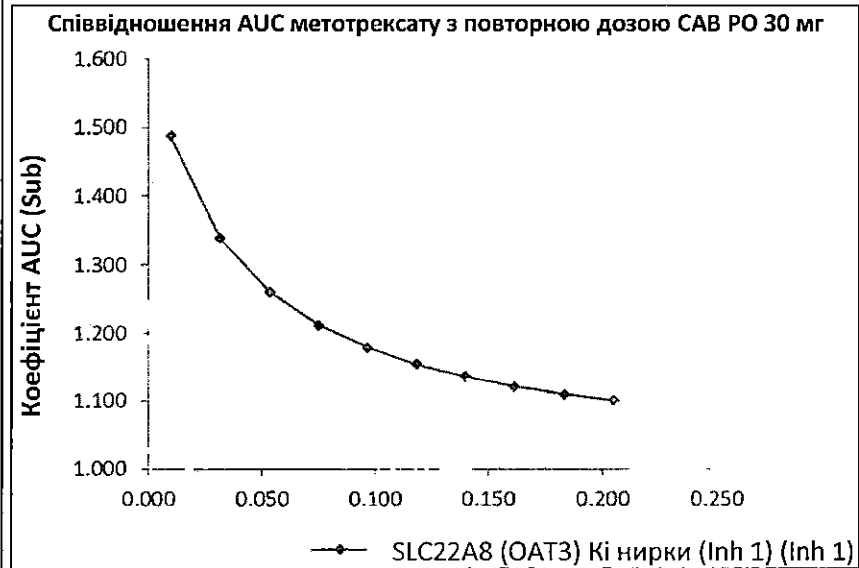


Рисунок 3 Аналіз чутливості для прогнозування DDI для AUCR метотрексату та дози САВ

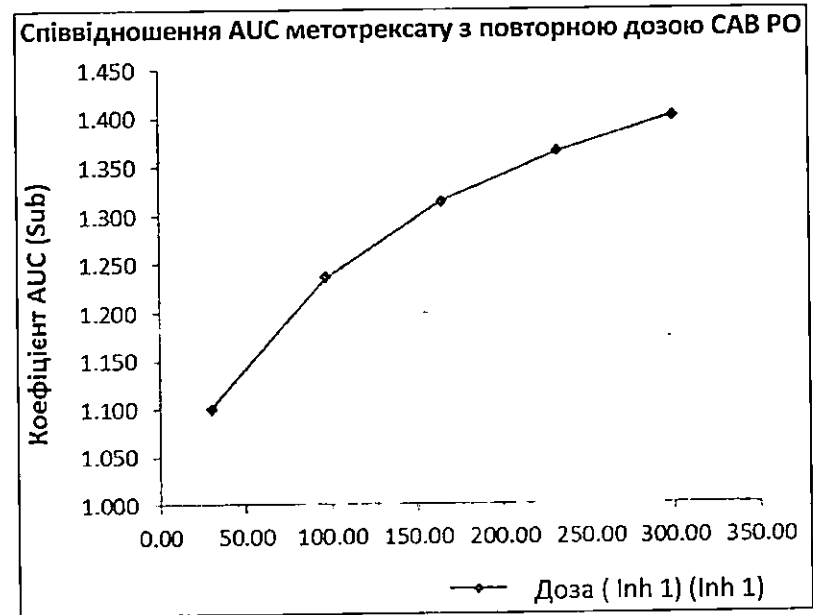
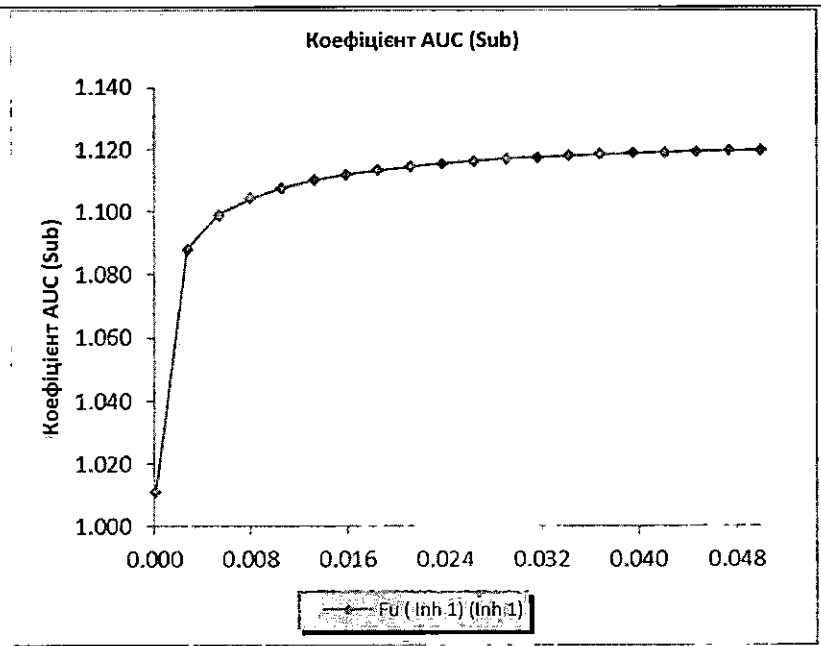


Рисунок 4 Аналіз чутливості для прогнозування DDI для AUCR метотрексату та САВ плазми крові

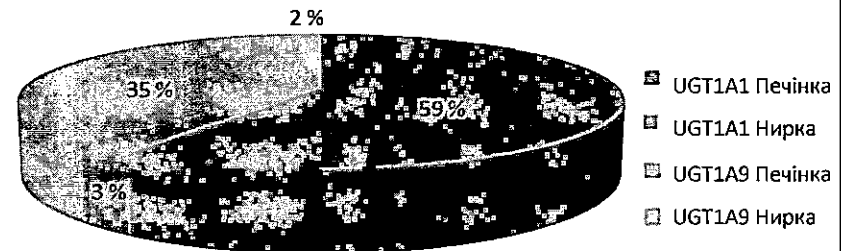


Механізм кліренсу САВ через метаболізм UGT1A1 та UGT1A9 був включений в модель САВ РВРК. Fm для печінкових UGT1A1 та UGT1A9 становила 59% та 35% відповідно, що узгоджувалося з екстраполяцією in vitro (Рис. 5).

Рисунок 5 Моделювання САВ fm для UGT1A1 та UGT1A9



Медіана % fm і fe по відношенню до системного кліренсу після 30 мг  
Пероральна доза САВ у здорових дорослих



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

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

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

	Субстрат-інгібітор Фермент DDI	Співвідношення САВ AUC Середнє геометричне значення (5-й - 95-й процентиль)	Співвідношення САВ Стах Середнє геометричне значення (5-й - 95-й процентиль)
		Прогнозується	Прогнозується
	Каботегравір - Атазанавір Інгібування UGT1A1	1,11 (1,04; 1,20)	1,02 (1,01, 1,04)
	Каботегравір - мефенаміл кислота Інгібування UGT1A9	1,10(1,04, 1,18)	1,02 (1,01; 1,03)
	Каботегравір - фенобарбітал Індукція UGT1A1	0,71 (0,46,0, 93)	0,97 (0,92; 0,99)
21. Результати безпеки	Безпека не оцінювалася в цьому дослідженні		
22. Висновок (заключення)	<p>За допомогою платформи Simsur було успішно розроблено модель РВРК для прогнозування клінічної експозиції, а також DDI жертви або винуватця для САВ. Прогнозована відсутність взаємодії за допомогою перевірених симуляцій моделі САВ РВРК підтримує сумісне застосування з субстратами OAT1/OAT3 без коригування дози. Аналогічно, прогнозована відсутність взаємодії між САВ та інгібіторами UGT1A1 або UGT1A9 підтримує сумісне застосування з інгібіторами UGT1A1 або UGT1A9, такими як атазанавір або мефенамінова кислота, без жодних коригувань дози. Дані клінічних досліджень DDI (рифампін, рифабутин) та моделювання РВРК (фенобарбітал) показали, що вплив індукторів UGT на експозицію до САВ був пропорційним до їхньої індукційної сили in vitro. Ці дані свідчать про те, що для слабких та помірних індукторів виключення сумісного лікування може не знадобитися.</p>		

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Карен Грейнджер (Karen Grainger)  
Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання  
ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)

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

**Переклад виконав:**

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

