

Clinical Trial Report - 23
Study ID-LAI117009

| | |
|---|---|
| 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>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product) 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>A Study to Evaluate the Effect of GSK1265744 150mg Administered Orally Every 12h x 3 Doses on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram Compared to Placebo and a Single Oral Dose of Moxifloxacin</p> <p>Study LAI117009</p> |
| 6. Phase of clinical trial | Phase 1 |
| 7. Period of clinical trial | from [21January2014] - [10June2014] |
| 8. Countries, where clinical trial has been conducted | USA |
| 9. Number of trial subjects | planned: 42 actual: 36 |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To demonstrate a lack of effect of repeat oral doses of GSK1265744 (150 mg) (supratherapeutic dose) as determined by the baseline-adjusted, maximum |

time-matched QTcF effect as compared to placebo

Secondary

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

11. Clinical trial design

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

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

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

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

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

Final analyses performed were as following:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20. PK/PD results

Pharmacokinetics (PK):

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

Summary of Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters (PK Summary Population)^a

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

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

b. median (range)

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

Pharmacodynamic Results:

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

Results of Repeated Measures Statistical Analysis of QTcF (msec)

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

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

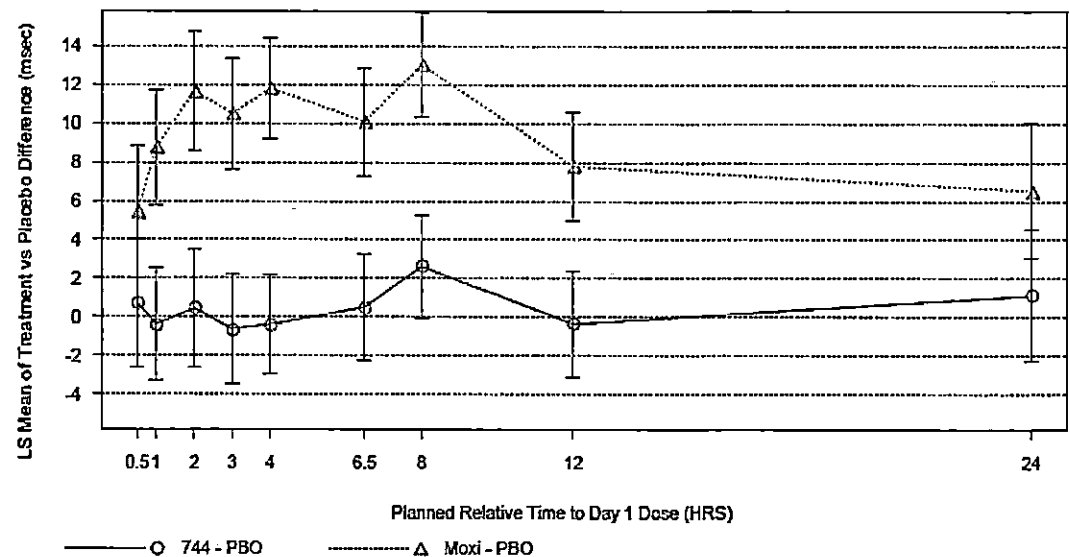
Note: 3 subjects are excluded from analysis due to missing baseline values.

Treatments:

- a. 744= Three doses of GSK1265744 150mg (5x30mg tablets) q 12 hours;
- b. PBC= Three Doses of GSK1265744 placebo (5 tablets) q 12 hours;
- c. Moxi= A single dose of moxifloxacin 400mg (one 400mg tablet)

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

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



Treatments

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

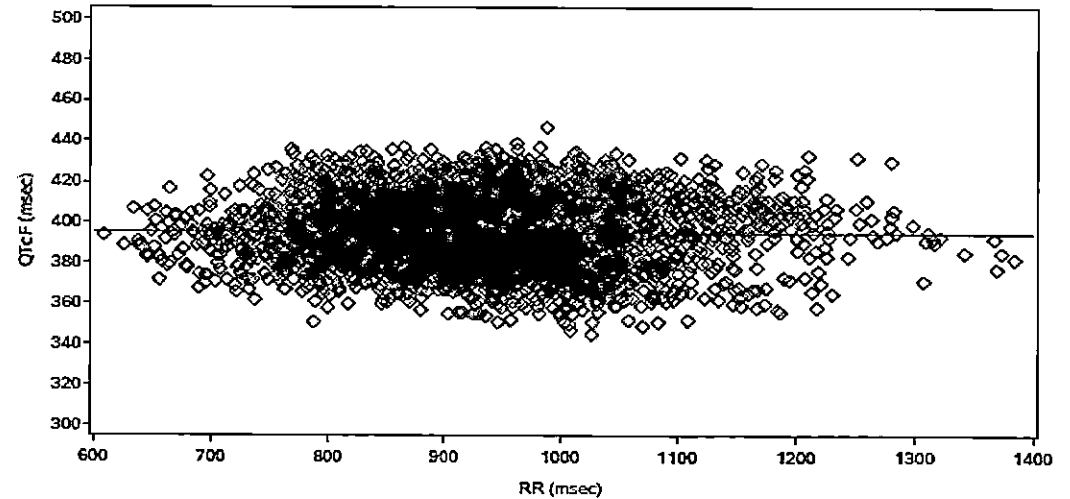
For the primary endpoint, QTcF, all time-matched values, and their corresponding upper bounds of the 90% CI were below 10 msec for GSK1265744. The maximum observed time-matched change from Baseline for GSK1265744 150 mg was at 8 h (2.62 msec, 90% CI: -0.02, 5.26 msec). The maximum observed time-matched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

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

on heart rate.

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

Plot of Individual Subject Predose QTcF vs. Predose RR



Regression Equation: $QTcF = 396.712 - 0.001643 * RR$
R-Square = 0.0001
P-value = 0.5436

PK/PD

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

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

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

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

21. Safety results

Summary of Frequent Adverse Events

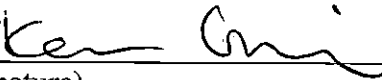
| Most Frequent Adverse Events | GSK1265744 ^a 150mg N=40 | GSK1265744 ^b Placebo N=39 | Moxifloxacin ^c 400mg N=36 |
|--|--|--|--|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Any AE | 13 (33) | 16 (41) | 12 (33) |
| Any AE related to investigational product | 1 (3) | 3 (8) | 6 (17) |
| Most Common AEs: (≥ 5% in any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

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

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

22. Conclusion (summary)

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

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

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

Звіт про клінічне випробування - 23
випробування ID-LA117009

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл |
| 2. Заявник | ВііВ Хелскер ЮК Лімітед |
| 3. Виробник | Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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 Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту) 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 для оцінки впливу препарату GSK1265744 150 мг, що застосовується перорально кожні 12 годин по 3 дози, на серцеву провідність за даними 12-відведень електрокардіограми у порівнянні з плацебо та одноразовим пероральним прийомом моксифлоксацину Дослідження LA117009 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період клінічного випробування | з [21 січня 2014] - [10 червня 2014] |
| 8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування | США |
| 9. Кількість досліджуваних | заплановано: 42 фактична кількість суб'єктів дослідження: 36 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна • Продемонструвати відсутність ефекту повторних пероральних доз GSK1265744 |

(150 мг) (супратерапевтична доза), що визначається за скоригованим на базовий рівень, максимальним за часом ефектом QTcF, порівняно з плацебо

Вторинні

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

11. Дизайн клінічного випробування

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

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

Суб'єкти проходили скринінговий візит протягом 30 днів після прийому першої дози досліджуваного препарату, трьох періодів лікування та періоду спостереження. Суб'єктів приймали до клінічного відділення на 2-й день кожного періоду дозування і залишали у відділенні до завершення 24-годинних оцінок на 3-й день. У перший день піддослідним проводили безперервний холтеровський моніторинг протягом приблизно

| | |
|---|--|
| | <p>24 годин. Вранці 1-го дня учасники, рандомізовані на прийом GSK1265744 або GSK1265744 плацебо, почали приймати першу з 3 доз 150 мг GSK1265744 або плацебо кожні (q) 12 годин. На 2-й день усім суб'єктам починали безперервний холтерівський моніторинг приблизно за 2 години до прийому 3-ї дози GSK1265744, плацебо GSK1265744 або дози 400 мг моксифлоксацину. Впродовж дослідження збирали дванадцятивідведені електрокардіограми (ЕКГ), безперервний холтерівський моніторинг, клінічні лабораторні тести на безпеку, вимірювання життєво важливих показників, фізикальні обстеження, звіти про побічні реакції та фармакокінетичні зразки.</p> <p>Суб'єкти отримували кожну з 3 процедур рандомізовано, з перервою між прийомами щонайменше 21 день. Суб'єкти та дослідник були сліпими під час лікування препаратом GSK1265744/плацебо. Моксифлоксацин призначався відкритим способом.</p> <p>Серцеву провідність вимірювали у всіх суб'єктів за допомогою 24-годинного безперервного 12-відвідного холтерівського монітора Mortara H12 plus з частотою 1000 Гц в день 1, а потім знову, починаючи за 2 години до дозування вранці дня 2, до 30 хвилин після останньої точки збору даних вранці дня 3 кожного періоду дозування.</p> <p>Контрольний візит проводився через 10-14 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату в 3 періоді лікування.</p> |
| 12. Основні критерії включення | У дослідження були включені здорові чоловіки та жінки без дітородного потенціалу віком від 18 до 55 років з масою тіла ≥ 50 кг для чоловіків і ≥ 45 кг для жінок та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м ² (включно). |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>GSK1265744B Таблетка:</p> <p>Дозування таблетки: 30 мг/5 таблеток для дози 150 мг; застосовують перорально GSK1265744 150 мг кожні 12 годин на 3 прийоми, номер серії 122369164/132378694</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>GSK1265744 Плацебо:</p> <p>Дозування таблетки: НД; перорально вводили плацебо для порівняння з GSK1265744 кожні 12 годин на 3 дози; номер серії 122367171/132378695</p> <p>Моксифлоксацин:</p> <p>Таблетки по 400 мг 1 таблетка для дозування 400 мг; застосовують перорально у вигляді</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | одноразової дозування на 2-й день; номер партії AH0029V |
| 15. Супутня терапія | Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах ≤ 2 грамів, на добу був дозволений. Інші супутні лікарські засоби розглядалися в кожному конкретному випадку (дослідником після консультації з) GSK Medical Monitor (за необхідності). |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні. Первинні: <ul style="list-style-type: none"> • Зміна від вихідного рівня QTcF для GSK1265744. Вторинні: <ul style="list-style-type: none"> • Зміна від вихідного рівня QTcB, QTcI, QT, QRS, PR та HR для GSK1265744. • Зміна від вихідного рівня QTcF, QTcB, QTcI, QT, QRS, PR та HR для плацебо. • Зміна від вихідного рівня QTcF, QTcB, QTcI, QT, QRS, PR та HR для моксифлоксацину • AUC(0-t), AUC(0-∞), Cmax, tmax, CL/F, Vdz/F та t1/2 від плазмових концентрацій GSK1265744 та моксифлоксацину (за необхідності). • Зміна QTcF, QTcB та QTcI від вихідного рівня для GSK1265744, різниця між GSK1265744 та плацебо у зміні QTcF, QTcB та QTcI від вихідного рівня. AUC(0-24), AUC(0-t), AUC(0-∞) та Cmax від концентрації GSK1265744 у плазмі крові. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпека та переносимість препарату GSK1265744 оцінювалися за даними 12-відведень ЕКГ, життєво важливих показників, небажаних явищ та клінічних лабораторних тестів. |
| 18. Статистичні методи | Всі статистичні аналізи були проведені відповідно до протоколу та плану звітності та аналізу. Основною статистичною метою було продемонструвати відсутність впливу застосування GSK1265744 на інтервал QTc порівняно з плацебо. Остаточний аналіз був проведений наступним чином: Фармакокінетичні аналізи: Дані концентрації-час плазми GSK1265744 аналізували |

некомпаратментними методами за допомогою програми WinNonlin 5.2 або новішої версії. На основі даних про концентрацію-час у плазмі крові були визначені наступні фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: Площа під кривою «концентрація-час» від нуля (доза) до 24 годин після прийому ($AUC_{[0-24]}$) після дози 3, $AUC_{(12-36 \text{ год})}$, максимальна концентрація, що спостерігається (C_{max}), час досягнення C_{max} (t_{max}), уявний кліренс після перорального прийому (CL/F) та уявний об'єм розподілу у рівноважному стані після перорального прийому (V_dz/F).

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

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

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

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

Узагальнені фармакокінетичні параметри плазми GSK1265744 (узагальнена популяція РК)^a

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

- a. середнє геометричне значення (CV%)
 b. [90%CI]
 c. Медіана (діапазон)
 c Три дози GSK1265744 150 мг (5 таблеток по 30 мг) кожні 12 годин

Фармакодинамічні результати:

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

Результати повторних вимірювань Статистичний аналіз QTcF (мсек)

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

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

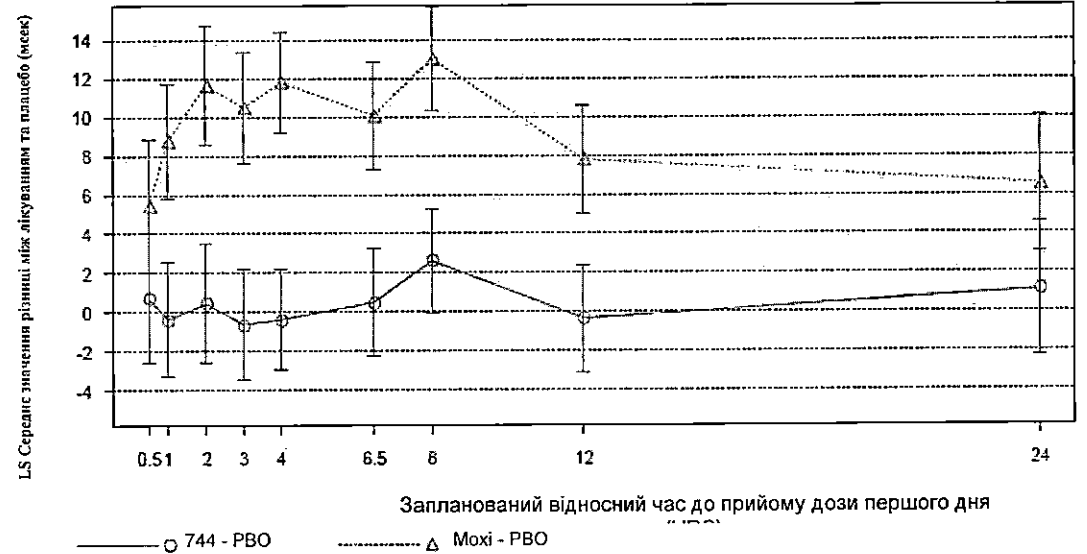
Примітка: 3 суб'єкти виключені з аналізу через відсутність початкових значень.

Лікування:

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

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

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



Лікування

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

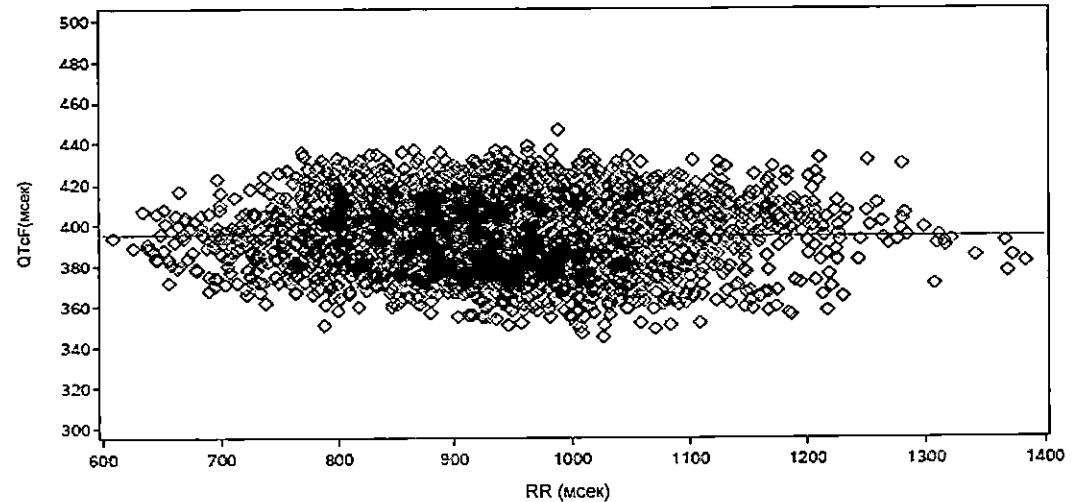
Для первинної кінцевої точки, QTcF, всі значення, зіставлені за часом, та їх відповідні верхні межі 90% CI були нижчими за 10 мсек для GSK1265744. Максимальна зміна у часі порівняно з вихідним рівнем для GSK1265744 150 мг спостерігалася на 8 годині (2,62 мсек, 90% CI): -0,02, 5,26 мсек). Максимальна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

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

GSK1265744 та моксифлоксацин не впливали на частоту серцевих скорочень.

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

Графік предози QTcF індивідуального суб'єкта проти предози RR



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

PK/PD

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

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

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

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

21. Результати безпеки

Короткий опис найчастіших побічних реакцій

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

a. Три дози GSK1265744 по 150 мг (5 таблеток по 30 мг) кожні 12 годин;

b. Три дози плацебо GSK1265744 (5 таблеток) кожні 12 годин;

c. Одноразова доза моксифлоксацину 400 мг (одна таблетка 400 мг)

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

22. Висновок (заключення)

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

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження було достатньо чутливим, щоб виявити вплив моксифлоксацину, позитивного контролю, на QTcF, що підтверджує достовірність результатів. |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <hr/> <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 - 24
Study ID- LAI116482: Week 144

| | |
|---|---|
| 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>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product) 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>A Phase IIb, Dose Ranging Study of Oral GSK1265744 in Combination with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of HIV-1 Virologic Suppression Followed by an Evaluation of Maintenance of Virologic Suppression when Oral GSK1265744 is combined with Oral Rilpivirine (RPV) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects - Week 144 Results, Study LAI116482.</p> <p>Other interim reports associated with this study are listed below, LAI116482 Week 24 report: (GSK Document Number 2013N168724_00) LAI116482 Week 48 report: (GSK Document Number 2013N180642_00) LAI116482 Week 96 report: (GSK Document Number 2014N216014_00)</p> |
| 6. Phase of clinical trial | Phase 2b |
| 7. Period of clinical trial | from [06August2012] – [18December2015] |
| 8. Countries, where clinical trial has been conducted | USA, Canada |

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

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

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

Maintenance Phase – Specific Secondary Objectives:

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

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

- HIV-1 infection as documented by Screening plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 c/mL;
- CD4+ cell count ≥ 200 cells/mm³ (or higher as local guidelines dictate);
- ART-naive defined as having ≤ 10 days of prior therapy with any antiretroviral agent following a diagnosis of HIV-1 infection (Any previous exposure to an HIV integrase inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor was exclusionary).

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

| Investigational Product | Strength and Packaging | Batch Numbers |
|-------------------------|--------------------------------------|---|
| CAB | 10 mg tablets; 34 tablets per bottle | 121363627, 122365380, 122369296, 132376804 |
| CAB | 30 mg tablets; 34 tablets per bottle | 121363628, 122365367, 122366285, 122369992, 132372541, 132375537, 132378667, 142385023, 142386126 |
| RPV | 25 mg tablets; 30 tablets per bottle | BLL0E00, DLC5401, DHL5603, EFL0J01 |

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

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

15. Concomitant therapy

Permitted medications: Concomitant medications (prescription and non-

| | |
|--|--|
| | <p>prescription) should have been administered only as medically necessary during the study. Chemoprophylaxis for HIV-associated conditions was encouraged, if appropriate, at the discretion of the subject and their physician. All concomitant medications, blood products, and vaccines taken during the study were recorded in the eCRF with dates of administration.</p> <p>Because non-HIV vaccines may cause a temporary increase in the level of plasma HIV-1 RNA, if necessary, vaccines were given during or immediately after a scheduled visit after all laboratory tests had been drawn. This minimized the risk of non-specific increases in the level of plasma HIV-1 RNA at the next scheduled assessment.</p> <p>Antacid products containing divalent cations (e.g., aluminium, calcium and magnesium) should have been taken at least 4 hours before or at least 4 hours after 744 and RPV, and H2-antagonists should have been taken at least 12 hours before or at least 4 hours after taking 744 and RPV. Concurrent administration of multivitamins was acceptable.</p> <p>Background antiretrovirals were not considered IP. Background antiretroviral therapy, including ABC/3TC and TDF/FTC tablets as well as protocol-permitted switch NRTI agents in the case of toxicity management, was recorded on the Concomitant Antiretroviral Therapy eCRF page in InForm.</p> |
| <p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p> | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> The primary endpoint is the proportion of subjects with HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 based on Intent-to-Treat-Exposed (ITT-E) population using the Missing, Switch, or Discontinuation equals Failure (MSDF) algorithm. Dose selection was based primarily on antiviral activity and tolerability in conjunction with immunologic, safety, virologic resistance and PK measures. <p>Secondary:</p> |

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

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

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

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

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

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

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

Efficacy analyses performed included summaries of the proportion of

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

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

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

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

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

Pharmacokinetic Analytical Methods:

The following CAB PK parameters were estimated for subjects in the intensive PK sampling group at Week 2: area under the plasma drug concentration-time curve from pre-dose to the end of the dosing interval at steady state (AUC (0- τ)), maximum plasma drug concentration (C_{max}), pre-dose plasma drug concentration (C₀), concentration at the end of a dosing interval (C _{τ}), time at which C_{max} was observed (t_{max}), and

Apparent clearance following oral dosing (CL/F). CAB C₀ was estimated from pre-dose concentrations for all subjects in the Sparse PK Concentration Population and also Weeks 12 and 26 and 36 of the PK Summary Population. RPV C₀ was estimated from pre-dose concentrations for all subjects in the Sparse PK Concentration Population during the Maintenance Phase of the study. An individual average C₀ (which includes C_τ for intensive PK group) was created for each phase of the study.

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

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

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

Dose proportionality of CAB PK parameters (Week 2: AUC (0-τ), C_{max}, C₀, and C_τ) was assessed using the power model: $y = \alpha \times \text{dose}^\beta$.

Log-transformed PK parameter individual subject C₀ average from the Induction Phase was compared with Maintenance Phase for each treatment with SAS PROC MIXED model.

Pearson's correlations and p-values between dose-normalized CAB PK parameters (AUC (0-τ), C_{max}, C₀, individual subject average C₀) and age, weight, height, body mass index, body surface area (BSA), gender,

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

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

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

Summary of Demographic Characteristics:

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

SD = Standard Deviation

20. Efficacy/PK results

Efficacy Results

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

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

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

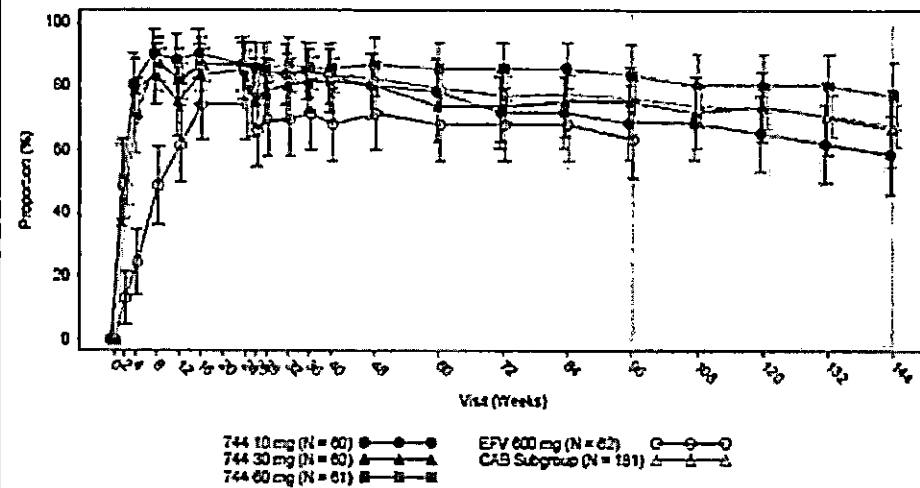
| Visit | | CAB 10 mg N=60 | CAB 30 mg N=60 | CAB 60 mg N=61 | CAB Subtotal N=181 | EFV 600 mg N=62 |
|------------------------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Week 16 | n (%) | 54 (90)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

95% CIs are normal approximation confidence intervals.

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

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

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



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

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

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

a. Virologic failure

b. No deaths occurred during this study.

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

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

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

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

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

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

Plasma HIV-1 RNA Response over Time

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

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

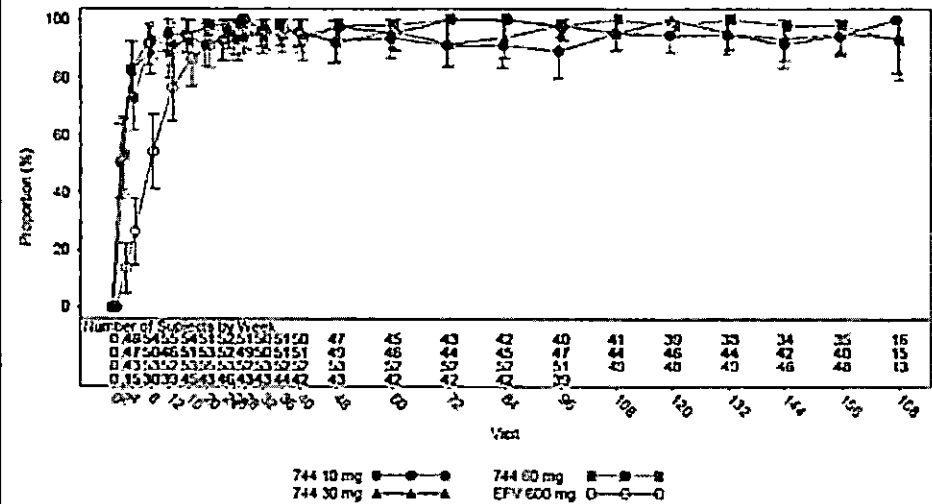
| Visit | CAB 10 mg N=60 n (%) | CAB 30 mg N=60 n (%) | CAB 60 mg N=61 n (%) | CAB Subtotal N=181 n (%) | EFV 600 mg N=62 n (%) |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|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

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

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

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

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



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

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

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

Table 7 Summary of Baseline Absolute Value and Change from Baseline in CD4+ Cell Count (cells/mm³) by Visit (ITT-E Population)

| Visit | CAB 10 mg N=60 | CAB 30 mg N=60 | CAB 60 mg N=61 | CAB Subgroup N=181 | EFV 600 mg N=62 |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Baseline | N=60 | N=60 | N=61 | N=181 | N=62 |
| Mean (SD) | 445.5 (155.60) | 444.9 (190.98) | 459.0 (170.64) | 449.8 (172.16) | 456.5 (196.11) |
| Median~ (IQR) | 415.0 ~(342.0, 541.0) | 404.0 ~(319.0, 550.5) | 420.0 ~(343.0, 548.0) | 412.0 ~(333.0, 548.0) | 416.5 ~(304.0, 651.0) |
| Week 2 | N=57 | N=56 | N=59 | N=172 | N=59 |
| Mean (SD) | 92.6 (112.44) | 79.5 (118.15) | 91.7 (127.92) | 88.0 (119.23) | 24.8 (138.47) |
| Median~ (IQR) | 90.0 ~(31.0, 146.0) | 101.5 ~(-17.5, 150.5) | 88.0 ~(10.0, 149.0) | 89.0 ~(10.5, 149.5) | 26.0 ~(-35.0, 83.0) |
| Week 4 | N=58 | N=57 | N=59 | N=174 | N=57 |
| Mean (SD) | 136.4 (157.36) | 76.9 (107.01) | 89.2 (110.01) | 100.6 (128.81) | 46.0 (106.35) |
| Median~ (IQR) | 113.0 ~(59.0, 173.0) | 77.0 ~(14.0, 145.0) | 93.0 ~(25.0, 151.0) | 92.5 ~(24.0, 161.0) | 48.0 ~(-3.0, 98.0) |
| Week 8 | N=58 | N=56 | N=57 | N=171 | N=55 |
| Mean (SD) | 129.9 (123.47) | 117.8 (132.19) | 90.5 (148.25) | 112.8 (135.20) | 65.6 (120.25) |
| Median~ (IQR) | 136.5 ~(59.0, 177.0) | 120.5 ~(39.5, 198.0) | 88.0 ~(4.0, 177.0) | 123.0 ~(35.0, 178.0) | 59.0 ~(22.0, 144.0) |
| Week 12 | N=58 | N=53 | N=57 | N=168 | N=51 |
| Mean (SD) | 140.5 (142.86) | 140.8 (165.02) | 145.2 (142.24) | 142.2 (149.11) | 103.4 (125.39) |
| Median~ (IQR) | 115.5 ~(40.0, 221.0) | 153.0 ~(72.0, 207.0) | 150.0 ~(64.0, 231.0) | 146.5 ~(57.5, 223.5) | 93.0 ~(21.0, 182.0) |
| Week 16 | 57 | 54 | 57 | 168 | 52 |
| Mean (SD) | 159.3 (115.36) | 142.2 (145.64) | 148.3 (131.81) | 150.1 (130.66) | 135.5 (153.48) |
| Median~ (IQR) | 137.0 ~(78.0, 235.0) | 157.0 ~(89.0, 228.0) | 141.0 ~(73.0, 252.0) | 140.5 ~(79.5, 236.5) | 125.0 ~(48.0, 253.5) |

| | | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Week 20 | 56 | 54 | 56 | 54 | 56 | 49 |
| Mean (SD) | 165.2 (146.90) | 153.8 (150.40) | 182.6 (142.18) | 167.4 (146.08) | 157.4 (146.08) | 149.0 (117.44) |
| Median | 172.5 | 163.5 | 185.0 | 169.0 | 169.0 | 160.0 |
| (IQR) | ~(49.0, 262.0) | ~(84.0, 257.0) | ~(71.0, 281.0) | ~(73.0, 271.0) | ~(73.0, 271.0) | ~(70.0, 252.0) |
| Week 24 | 56 | 53 | 56 | 53 | 165 | 47 |
| Mean (SD) | 172.5 (112.04) | 180.9 (161.43) | 204.0 (166.78) | 185.9 (148.26) | 185.9 (148.26) | 143.4 (145.18) |
| Median | 158.0 | 196.0 | 182.5 | 185.0 | 185.0 | 159.0 |
| (IQR) | ~(83.5, 236.5) | ~(88.0, 281.0) | ~(104.0, 284.0) | ~(95.0, 270.0) | ~(95.0, 270.0) | ~(43.0, 212.0) |
| Week 26 | 48 | 50 | 53 | 51 | 151 | 45 |
| Mean (SD) | 186.4 (153.99) | 177.7 (146.84) | 194.7 (149.66) | 186.4 (149.29) | 186.4 (149.29) | 166.4 (145.11) |
| Median | 172.0 | 152.0 | 167.0 | 165.0 | 165.0 | 174.0 |
| (IQR) | ~(74.5, 241.5) | ~(104.0, 288.0) | ~(97.0, 292.0) | ~(97.0, 279.0) | ~(97.0, 279.0) | ~(45.0, 246.0) |
| Week 28 | 49 | 52 | 52 | 153 | 153 | 45 |
| Mean (SD) | 205.0 (154.91) | 188.1 (132.08) | 193.3 (154.43) | 195.3 (149.97) | 195.3 (149.97) | 178.2 (150.25) |
| Median | 203.0 | 192.0 | 154.5 | 183.0 | 183.0 | 175.0 |
| (IQR) | ~(116.0, 266.0) | ~(95.5, 273.5) | ~(86.0, 265.0) | ~(103.0, 266.0) | ~(103.0, 266.0) | ~(115.0, 245.0) |
| Week 32 | 52 | 53 | 55 | 160 | 160 | 45 |
| Mean (SD) | 191.4 (151.79) | 205.2 (145.53) | 209.9 (157.56) | 202.3 (151.03) | 202.3 (151.03) | 197.4 (170.48) |
| Median | 177.0 | 215.0 | 190.0 | 201.0 | 201.0 | 186.0 |
| (IQR) | ~(110.5, 274.0) | ~(139.0, 294.0) | ~(89.0, 309.0) | ~(113.0, 286.5) | ~(113.0, 286.5) | ~(82.0, 289.0) |
| Week 36 | 52 | 53 | 55 | 160 | 160 | 45 |
| Mean (SD) | 192.0 (165.97) | 213.0 (144.89) | 265.0 (169.42) | 224.1 (162.50) | 224.1 (162.50) | 185.2 (152.91) |
| Median | 189.0 | 219.0 | 269.0 | 223.5 | 223.5 | 181.0 |
| (IQR) | ~(82.0, 297.0) | ~(121.0, 300.0) | ~(136.0, 349.0) | ~(118.5, 304.0) | ~(118.5, 304.0) | ~(77.0, 285.0) |
| Week 40 | 52 | 53 | 55 | 160 | 160 | 45 |
| Mean (SD) | 203.6 (171.74) | 212.8 (180.38) | 212.3 (114.67) | 209.6 (156.79) | 209.6 (156.79) | 221.5 (188.99) |
| Median | 189.0 | 206.0 | 197.0 | 185.0 | 185.0 | 204.0 |
| (IQR) | ~(89.0, 251.5) | ~(92.0, 303.0) | ~(118.0, 309.0) | ~(109.0, 290.0) | ~(109.0, 290.0) | ~(63.0, 331.0) |
| Week 46 | 51 | 53 | 54 | 158 | 158 | 44 |
| Mean (SD) | 235.1 (179.89) | 241.6 (182.90) | 259.0 (154.21) | 245.5 (171.81) | 245.5 (171.81) | 262.5 (201.33) |
| Median | 203.0 | 235.0 | 240.0 | 219.0 | 219.0 | 216.0 |
| (IQR) | ~(126.0, 294.0) | ~(131.0, 369.0) | ~(164.0, 370.0) | ~(141.0, 343.0) | ~(141.0, 343.0) | ~(133.5, 363.0) |

| | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Week 60 | 48 | 47 | 53 | 148 | 44 |
| Mean (SD) | 217.7 (152.92) | 269.4 (188.34) | 266.1 (156.03) | 251.5 (166.56) | 263.8 (181.15) |
| Median~ | 215.5 | 275.0 | 251.0 | 242.5 | 268.5 |
| (IQR) | ~(111.5, 303.0) | ~(130.0, 398.0) | ~(156.0, 371.0) | ~(133.5, 363.5) | ~(144.0, 363.0) |
| Week 72 | 47 | 48 | 52 | 147 | 42 |
| Mean (SD) | 232.0 (191.05) | 201.4 (206.54) | 254.0 (189.26) | 229.8 (195.50) | 257.1 (216.41) |
| Median~ | 181.0 | 208.5 | 221.5 | 205.0 | 208.5 |
| (IQR) | ~(90.0, 339.0) | ~(94.0, 352.5) | ~(160.5, 325.5) | ~(117.0, 339.0) | ~(94.0, 355.0) |
| Week 84 | 46 | 48 | 52 | 146 | 42 |
| Mean (SD) | 261.5 (171.65) | 287.0 (207.10) | 278.1 (166.11) | 275.8 (181.27) | 279.4 (191.30) |
| Median~ | 243.5 | 276.5 | 255.0 | 257.0 | 258.5 |
| (IQR) | ~(142.0, 389.0) | ~(169.5, 410.5) | ~(178.0, 353.0) | ~(166.0, 389.0) | ~(157.0, 395.0) |
| Week 96 | 46 | 46 | 52 | 144 | 41 |
| Mean (SD) | 269.4 (204.32) | 267.5 (196.27) | 286.2 (181.50) | 274.8 (192.57) | 281.7 (232.90) |
| Median~ | 236.5 | 249.5 | 271.5 | 259.5 | 289.0 |
| (IQR) | ~(135.0, 359.0) | ~(118.0, 348.0) | ~(150.5, 355.0) | ~(137.0, 355.0) | ~(158.0, 415.0) |
| Week 108 | 43 | 46 | 49 | 138 | 0 |
| Mean (SD) | 295.2 (215.21) | 304.3 (195.30) | 288.4 (184.61) | 296.1 (196.75) | - |
| Median~ | 248.0 | 269.0 | 259.0 | 263.0 | - |
| (IQR) | ~(143.0, 398.0) | ~(185.0, 442.0) | ~(146.0, 412.0) | ~(158.0, 415.0) | - |
| Week 120 | 41 | 46 | 49 | 136 | 0 |
| Mean (SD) | 266.1 (173.09) | 279.3 (181.10) | 307.2 (225.39) | 285.4 (195.37) | - |
| Median~ | 263.0 | 250.5 | 276.0 | 264.0 | - |
| (IQR) | ~(177.0, 378.0) | ~(184.0, 385.0) | ~(155.0, 430.0) | ~(175.5, 401.0) | - |
| Week 132 | 40 | 46 | 49 | 135 | 0 |
| Mean (SD) | 297.1 (167.59) | 305.2 (184.98) | 313.2 (168.30) | 305.7 (172.78) | - |
| Median~ | 296.0 | 292.0 | 313.0 | 304.0 | - |
| (IQR) | ~(193.0, 440.0) | ~(195.0, 402.0) | ~(209.0, 382.0) | ~(196.0, 402.0) | - |
| Week 144 | 37 | 45 | 46 | 128 | 0 |
| Mean (SD) | 330.7 (225.42) | 308.9 (224.63) | 322.4 (224.57) | 320.0 (223.24) | - |
| Median~ | 302.0 | 273.0 | 327.5 | 299.0 | - |
| (IQR) | ~(169.0, 410.0) | ~(146.0, 504.0) | ~(144.0, 492.0) | ~(151.0, 465.5) | - |

Note: Baseline values are actual CD4+ Cell Count (cells/mm³) values.

Virology

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

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

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

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

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

21. Safety results

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

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

Adverse Events

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

bronchitis (8%).

Table 8 Summary of Common ($\geq 3\%$ Overall) Maintenance Treatment-Emergent Adverse Events by Overall Frequency (Safety Maintenance Population)

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

Note: Common adverse events are those with $\geq 3\%$ overall incidence.

Drug-Related AEs

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

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

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

AEs Leading to Withdrawal of Investigational Product

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

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

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

Serious Adverse Events

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

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

| System Organ Class Preferred Term | CAB 10 mg N=52 n (%) | CAB 30 mg N=53 n (%) | CAB 60 mg N=55 n (%) | CAB Subtotal N=160 n (%) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| ANY EVENT | 5 (10) | 5 (9) | 5 (9) | 15 (9) |
| Infections and infestations | | | | |
| Any event | 2 (4) | 2 (4) | 3 (5) | 7 (4) |
| Cellulitis | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Pneumonia | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 2 (1) |
| Shigella infection | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Abscess | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Abscess intestinal | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Appendiceal abscess | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Appendicitis | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Osteomyelitis | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Sepsis | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Staphylococcal infection | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Viral infection | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Any event | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 3 (2) |
| Colitis | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 2 (1) |
| Enteritis | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Gastrointestinal hemorrhage | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders | | | | |
| Any event | 1 (2) | 0 | 2 (4) | 3 (2) |
| Mania | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Substance-induced psychotic disorder | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Suicidal ideation | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Cardiac disorders | | | | |
| Any event | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Atrial flutter | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Any event | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Chest pain | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | |
| Any event | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Burkitt's lymphoma | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Nervous system disorders | | | | |
| Any event | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Headache | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | |
| Any event | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Pulmonary embolism | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |

Deaths

No deaths had occurred in this study at the time of the Week 144 analysis.

Suspected Abacavir Hypersensitivity

There were no suspected abacavir hypersensitivity reactions reported in this study at the time of this analysis.

Clinical Laboratory Evaluations

Clinical chemistry laboratory parameters of special interest were defined prior to the start of the study as those of specific clinical relevance to the study (ALT, aspartate aminotransferase [AST], Creatine Kinase, Creatinine, Total Bilirubin and Total Neutrophils). The rate of any grade lab abnormality of special interests was 53% in the CAB subjects. This was driven by a higher rate of Grade 1 and Grade 2 abnormalities. Grade 1 to Grade 4 ALT, AST and Creatine Kinase occurred at a frequency of, 17%, 17% and 19%, respectively.

Table 12 Summary of Maximum Maintenance Treatment Emergent Laboratory Toxicities Parameters of Special Interests (Safety Maintenance Population)

| | CAB 10 mg N=52 n (%) | CAB 30 mg N=53 n (%) | CAB 60 mg N=55 n (%) | CAB Subtotal N=160 n (%) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| ALL PARAMETERS | | | | |
| Grades 1 to 4 | 27 (52) | 24 (45) | 33 (60) | 84 (53) |
| Grades 2 to 4 | 10 (19) | 13 (25) | 14 (25) | 37 (23) |
| Grades 3 to 4 | 7 (13) | 6 (11) | 4 (7) | 17 (11) |
| Grade 1 | 17 (33) | 11 (21) | 19 (35) | 47 (29) |
| Grade 2 | 3 (6) | 7 (13) | 10 (18) | 20 (13) |
| Grade 3 | 3 (6) | 2 (4) | 1 (2) | 6 (4) |
| Grade 4 | 4 (8) | 4 (8) | 3 (5) | 11 (7) |
| Alanine Amino Transferase (IU/L) | | | | |
| Grades 1 to 4 | 7 (13) | 12 (23) | 8 (15) | 27 (17) |
| Grades 2 to 4 | 2 (4) | 4 (8) | 1 (2) | 7 (4) |
| Grades 3 to 4 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Grade 1 | 5 (10) | 8 (15) | 7 (13) | 20 (13) |
| Grade 2 | 2 (4) | 3 (6) | 1 (2) | 6 (4) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| Aspartate Amino Transferase (IU/L) | | | | |
| Grades 1 to 4 | 7 (13) | 12 (23) | 8 (15) | 27 (17) |
| Grades 2 to 4 | 4 (8) | 6 (11) | 3 (5) | 13 (8) |
| Grades 3 to 4 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 2 (1) |
| Grade 1 | 3 (6) | 6 (11) | 5 (9) | 14 (9) |
| Grade 2 | 3 (6) | 5 (9) | 3 (5) | 11 (7) |
| Grade 3 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Grade 4 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |

| Creatine Kinase (IU/L) | | | | |
|--|---------|--------|---------|---------|
| Grades 1 to 4 | 11 (21) | 6 (11) | 14 (25) | 31 (19) |
| Grades 2 to 4 | 5 (10) | 5 (9) | 7 (13) | 17 (11) |
| Grades 3 to 4 | 5 (10) | 4 (8) | 3 (5) | 12 (8) |
| Grade 1 | 6 (12) | 1 (2) | 7 (13) | 14 (9) |
| Grade 2 | 0 | 1 (2) | 4 (7) | 5 (3) |
| Grade 3 | 2 (4) | 2 (4) | 2 (4) | 6 (4) |
| Grade 4 | 3 (6) | 2 (4) | 1 (2) | 6 (4) |
| Creatinine (UMOL/L) | | | | |
| Grades 1 to 4 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Grades 2 to 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grades 3 to 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 1 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (<1) |
| Grade 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total Bilirubin (UMOL/L) | | | | |
| Grades 1 to 4 | 7 (13) | 3 (6) | 8 (15) | 18 (11) |
| Grades 2 to 4 | 1 (2) | 2 (4) | 2 (4) | 5 (3) |
| Grades 3 to 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 1 | 6 (12) | 1 (2) | 6 (11) | 13 (8) |
| Grade 2 | 1 (2) | 2 (4) | 2 (4) | 5 (3) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total Neutrophils (Total ANC - Total Absolute Neutrophil Count) (G/L) | | | | |
| Grades 1 to 4 | 6 (12) | 5 (9) | 8 (15) | 19 (12) |
| Grades 2 to 4 | 2 (4) | 2 (4) | 4 (7) | 8 (5) |
| Grades 3 to 4 | 2 (4) | 1 (2) | 1 (2) | 4 (3) |
| Grade 1 | 4 (8) | 3 (6) | 4 (7) | 11 (7) |
| Grade 2 | 0 | 1 (2) | 3 (5) | 4 (3) |
| Grade 3 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| Grade 4 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 3 (2) |

Note: Lipid parameters only summarised on fasting data.

Note: This table summarizes the maximum grade seen during the maintenance phase of the study that was higher than the grade the subject had when they entered the maintenance phase at Week 24.

Urinalysis

There were no clinically significant trends in urinalysis results between CAB arms and EFV or between CAB dosing arms.

Electrocardiograms (ECG)

ECGs were collected at Baseline, Day 1 and Weeks 2, 4, 12, 24, 26, 28,

36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132 and 144. Most subjects had a change from Baseline in QTcB or QTcF ≤ 30 msec. Four CAB subjects had an isolated ECG on study with a QTcB or QTcF change from Baseline >60 msec. None of the observed QTc changes were subsequently confirmed by triplicate ECG and no subject discontinued therapy as a result of a change in QTc intervals.

Table 13 Summary of Change from Baseline in QTc Values (Safety Population)

| | CAB 10 mg N=60 n (%) | CAB 30 mg N=60 n (%) | CAB 60 mg N=61 n (%) | CAB Subtotal N=181 n (%) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Maximum On-treatment change QTcB (msec) | | | | |
| n | 42 | 50 | 44 | 136 |
| ≤ 30 | 30 (71) | 34 (68) | 31 (70) | 95 (70) |
| >30 to ≤ 60 | 10 (24) | 15 (30) | 12 (27) | 37 (27) |
| >60 | 2 (5) | 1 (2) | 1 (2) | 4 (3) |
| Maximum On-treatment change QTcF (msec) | | | | |
| N | 42 | 50 | 44 | 136 |
| ≤ 30 | 37 (88) | 41 (82) | 32 (73) | 110 (81) |
| >30 to ≤ 60 | 3 (7) | 8 (16) | 11 (25) | 22 (16) |
| >60 | 2 (5) | 1 (2) | 1 (2) | 4 (3) |

Vital Signs

Vital signs were assessed at Day 1, Weeks 2, 4, 12, 24, 26, 28, 36 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, and 144. No significant patterns of changes in vital signs were identified in any treatment group.

Pregnancies

No pregnancies have occurred prior to this analysis.

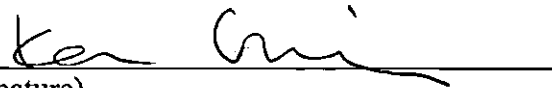
22. Conclusion (summary)

- Based on the ITT-ME population, CAB plus RPV demonstrated durable virologic suppression through 144 weeks of treatment. Subjects who entered the Open Label phase and switched to CAB 30 mg oral continued to remain virologically suppressed, with few

non-virologic discontinuations or virologic failures.

- Overall CAB + RPV has been well tolerated, with few AEs leading to withdrawal, none drug related.
- These data support the selection of CAB 30 mg + RPV 25 mg for future use to support long acting (LA) therapy as either an oral lead-in and/or bridging supply.
- The results continue to support the evaluation of all-injectable regimens of CAB LA + RPV LA as maintenance therapy.

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 - 24
Код випробування - LA116482: Тиждень 144

| | |
|---|---|
| 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>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту) 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, кодований номер клінічного випробування | <p>Дослідження діапазону доз перорального препарату GSK1265744 у комбінації з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази для індукції вірусологічної супресії ВІЛ-1 з подальшою оцінкою підтримання вірусологічної супресії при застосуванні перорального препарату GSK1265744 у комбінації з пероральним рилпівірином (RPV) у ВІЛ-1-інфікованих дорослих суб'єктів, які отримують антиретровірусну терапію, - результати 144 тижня, дослідження LA116482.</p> <p>Інші проміжні звіти, пов'язані з цим дослідженням, перераховані нижче, LA116482 Звіт за 24 тиждень: (Номер документа GSK 2013N168724_00) LA116482 Звіт за 48 тиждень: (Номер документа GSK 2013N180642_00) LA116482 Звіт за 96 тиждень: (Номер документа GSK 2014N216014_00)</p> |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2b |
| 7. Період клінічного випробування | з [06 серпня 2012] – [18 грудня 2015] |

| | |
|---|--|
| 8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування | США, Канада |
| 9. Кількість досліджуваних | заплановано: 200 фактична кількість суб'єктів дослідження: 244 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підібрати дозу каботегравіру (CAB, GSK1265744) для подальшої оцінки в рамках комбінованої антиретровірусної терапії (ART) двома препаратами з RPV протягом 24 тижнів, після 24-тижневого індукційного періоду прийому CAB з 2-нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (NRTI), у пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), які не приймали антиретровірусних препаратів. <p>Вторинні:</p> <p>Загальні вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку, ефективність та переносимість 10, 30 та 60 мг CAB один раз на добу у комбінації з 2 NRTI та у складі комбінованої схеми ART з двох препаратів з RPV, порівняно з ефавіренцом (EFV), до 96-го тижня; • Оцінити вплив 10, 30 та 60 мг КАБ на окремі вірусологічні та імунологічні маркери ВІЛ-інфекції протягом 96 тижнів. <p>Індукційна фаза - конкретні вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підібрати та підтвердити дозу CAB у комбінації з 2 NRTI до 24-го тижня для індукції вірусологічної супресії; • Оцінити протівірусну активність, безпеку та переносимість 10, 30 та 60 мг CAB один раз на добу порівняно з EFV у комбінації з 2 NRTI до 24-го тижня; • Охарактеризувати фармакокінетичні (PK) параметри CAB та дослідити взаємозв'язок "експозиція-відповідь" (наприклад, взаємозв'язок між експозицією CAB у плазмі крові на 2-му та 12-му тижнях та вірусологічною відповіддю або виникненням побічних |

реакцій (ПР) до 24-го тижня);

- Оцінити розвиток резистентності вірусу до САР та інших досліджуваних АРТ у суб'єктів з вірусологічною невдачею до 24-го тижня;
- Оцінити вплив різних демографічних факторів та прихильності до лікування на параметри «експозиція-відповідь» САР до 24-го тижня.

Етап технічного обслуговування - конкретні вторинні цілі:

- Оцінити здатність схеми АРТ з 2 препаратів, що складається з САР плюс РРВ, підтримувати вірусологічну супресію до 96-го тижня у пацієнтів, які досягли рівня рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл на 24-му тижні індукційної фази на тлі АРТ з подвійним NRTI;
- Оцінити вплив 10, 30 та 60 мг САР та РРВ на окремі вірусологічні та імунологічні маркери ВІЛ-1 інфекції з 24-го по 96-й тиждень;
- Оцінити безпеку та переносимість 10, 30 та 60 мг САР та РРВ з 24-го по 96-й тиждень;
- Охарактеризувати параметри РК САР та РРВ та дослідити взаємозв'язок між експозицією та відповіддю (наприклад, взаємозв'язок між експозицією САР та РРВ у плазмі крові на 26-му та 36-му тижнях та вірусологічною відповіддю або виникненням ПР з 24-го по 96-й тиждень);
- Оцінити розвиток резистентності вірусу до САР та РРВ у суб'єктів з вірусологічною невдачею з 24-го по 96-й тиждень;

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив різних демографічних факторів та прихильності до лікування на параметри "експозиція-відповідь" САВ та RPV з 24-го по 96-й тиждень. |
| <p>11. Дизайн клінічного випробування</p> | <p>Дослідження фази 2b за участю ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів, які не отримували ART, складалося з 2 частин: індукційної фази та фази підтримуючої терапії. Індукційна фаза складалася з 24-тижневої оцінки діапазону доз САВ у сліпих дозах 10 мг, 30 мг та 60 мг один раз на добу та сучасної контрольної групи відкритого препарату EFV 600 мг один раз на добу. Фоновим подвійним NRTI для всіх рубрик були таблетки абакавір/ламівудин (ABC/ЗТС) або тенофовір/емтрицитабін (TDF/FTC) у фіксованій дозі (FDC), на вибір дослідника. Рандомізація була стратифікована шляхом скринінгу вірусного навантаження та вибору фонові NRTI. САВ у сліпих дозах один раз на добу в комбінації з фоновими NRTI оцінювали на основі противірусної активності, безпеки та РК впродовж 24 тижнів. Суб'єкти, рандомізовані до групи, що містила САВ, які успішно завершили 24 тижні дослідження та продемонстрували вірусологічну супресію (визначену як РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл до 24 тижня, без ознак вірусологічного відновлення), були включені до фази підтримуючої терапії цього дослідження. Під час фази підтримуючої терапії фонові NRTI відмінюються, а схема ART спрощується до рандомізованої дози САВ у комбінації з RPV 25 мг один раз на добу протягом додаткових 72 тижнів. Під час фази підтримуючої терапії оцінювали здатність цієї схеми ART з 2 препаратів підтримувати вірусологічну супресію протягом 48-го, 72-го та 96-го тижнів. Учасники, рандомізовані в групу EFV, продовжували приймати рандомізовану схему лікування до 96-го тижня, після чого їх буде виключено з дослідження. На 96-му тижні всі учасники, рандомізовані на схему, що містить GSK1265744, і які успішно завершили 96 тижнів лікування, продовжують отримувати доступ до САВ (у вибраній спонсором дозі 30 мг) і RPV 25 мг в рамках відкритої фази.</p> |
| <p>12. Основні критерії включення</p> | <p>Основними критеріями включення були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВІЛ-1-інфіковані особи віком ≥ 18 років; |

- ВІЛ-1 інфекція задокументована за допомогою скринінгу РНК ВІЛ-1 плазми ≥ 1000 с/мл;
- Кількість CD4+ клітин ≥ 200 клітин/мм³ (або вище відповідно до місцевих рекомендацій);
- Не отримували ART, тобто мали ≤ 10 днів попередньої терапії будь-яким антиретровірусним препаратом після встановлення діагнозу ВІЛ-1 (будь-яка попередня терапія інгібітором ВІЛ-інтегрази або нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази була виключена).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

| Досліджуваний продукт | Міцність та упаковка | Номери серій |
|-----------------------|---|---|
| SAB | Таблетки по 10 мг; по 34 таблетки у флаконі | 121363627, 122365380, 122369296, 132376804 |
| SAB | Таблетки по 30 мг; по 34 таблетки у флаконі | 121363628, 122365367, 122366285, 122369992, 132372541, 132375537, 132378667, 142385023, 142386126 |
| RPV | Таблетки по 25 мг; по 30 таблетки у флаконі | BLL0E00, DLC5401, DHL5603, EFL0J01 |

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

| Досліджуваний продукт | Міцність та упаковка | Номери серій |
|----------------------------------|--|---|
| SAB Плацебо для порівняння (PTM) | PTM SAB; 34 таблетки у флаконі | 121363629, 122367705, 132377466, 132371244 |
| EFV | Таблетки по 600 мг; по 30 таблетки у флаконі | 2B72627, 2J70625, 3C81876, |

15. Супутня терапія

Дозволені препарати: Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні) повинні бути призначатися тільки за медичними показаннями під час дослідження. Заохочувалася хіміопротекція ВІЛ-асоційованих станів, якщо це було доцільно, на розсуд суб'єкта та його лікаря. Всі супутні ліки, препарати крові та вакцини, прийняті під час дослідження, були зареєстровані в електронній картці пацієнта із зазначенням дат прийому.

Оскільки вакцини не проти ВІЛ можуть викликати тимчасове підвищення рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові, за необхідності вакцини вводилися під час або одразу після планового візиту, після того, як були взяті всі лабораторні аналізи. Це мінімізувало ризик неспецифічного підвищення рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі при наступному плановому обстеженні.

Антацидні препарати, що містять двовалентні катіони (наприклад, алюміній, кальцій і магній), слід приймати щонайменше за 4 години до або щонайменше за 4 години після прийому 744 і RPV, а H2-антагоністи слід приймати щонайменше за 12 годин до або щонайменше за 4 години після прийому 744 і RPV. Одночасний прийом полівітамінів був прийнятним.

Фонові антиретровірусні препарати не вважалися інтелектуальною власністю. Фонова антиретровірусна терапія, включаючи таблетки ABC/3TC та TDF/FTC, а також дозволені протоколом препарати для заміни NRTI у випадку лікування токсичності, була зареєстрована на сторінці «Супутня антиретровірусна терапія eCRF» в InForm.

16. Критерії оцінки ефективності

Первинні:

- Первинною кінцевою точкою є частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл на 48-му тижні на основі популяції Intent-to-Treat-Exposed (ITT-E) з використанням алгоритму Missing, Switch, or Discontinuation equals Failure (MSDF). Вибір дози ґрунтувався насамперед на противірусній активності та переносимості в поєднанні з імунологічними показниками, безпекою, вірусологічною резистентністю та показниками РК.

Вторинні:

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p><u>Загальні вторинні кінцеві точки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <400 та <50 кл/мл з плином часу при відвідуванні за алгоритмом MSDF та Спостереження; • Абсолютні значення та зміна від початкового рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові за візитами; • Частота прогресування захворювання (ВІЛ-асоційовані стани, синдром набутого імунодефіциту [СНІД] та смерть); • Абсолютні значення та зміни від початкового рівня кількості CD4+ клітин за візитами; • Частота виникнення генотипічної та фенотипічної резистентності до САР, RРV та інших досліджуваних АRТ у зв'язку з вірусологічними невдачами, визначеними протоколом; • Дотримання прихильність до лікування в рамках ІР на основі кількості таблеток під час візиту. <p><u>Фаза індукції - конкретна вторинна кінцева точка:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 <50 с/мл на 16-му та 24-му тижні на основі популяції ІТТ-Е з використанням алгоритму MSDF. Вибір дози для індукції ґрунтувався насамперед на противірусній активності та переносимості у поєднанні з імунологічними показниками, показниками безпеки, вірусологічної резистентності та РК на 16-му тижні та підтверджувався на 24-му тижні. <p><u>Етап обслуговування - конкретні вторинні кінцеві точки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл з 24-го по 96-й тиждень за візитами для популяції пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію (ME) (MSDF); • Частота виникнення ІР та лабораторних відхилень у період з 24-го по 96-й тиждень, популяція з підтримуючою безпекою. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Вторинні: |

Етап обслуговування - конкретні вторинні кінцеві точки:

- Частота виникнення ПР та лабораторних відхилень у період з 24-го по 96-й тиждень, популяція з підтримуючою безпекою.

18. Статистичні методи

Розмір вибірки в 50 осіб у кожній групі був обраний таким чином, щоб забезпечити високу ймовірність того, що група з дійсно поганою відповіддю не буде відібрана для подальшого дослідження, водночас дозволяючи формально врахувати інші фактори при виборі дози, якщо ефективність буде подібною в різних групах лікування.

Первинною кінцевою точкою ефективності була частота відповіді на 48-му тижні (частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл). Критерії прийняття рішення про ефективність ґрунтувалися на спостережуваній різниці $>8\%$ між групами дозування САВ (тобто різниця більше ніж у 4 респондентів у 50 осіб).

При 50 суб'єктах у кожній групі та припускаючи, що справжня частота відповіді становила 85% та 75% відповідно у 2 групах лікування, ймовірність того, що буде обрано вищу дозу, становила щонайменше 55% (тобто спостережувана різниця у 2 групах лікування перевищувала 8%), тоді як ймовірність неправильного вибору нижчої дози становила $<1\%$ (тобто спостережувана різниця у 2 групах лікування становила менше ніж -8%). Ймовірність того, що не вдасться зробити вибір між 2-ма дозами, становила 44% (тобто спостережувана різниця між 2-ма дозуваннями становила б від -8% до 8%).

Популяція ІТТ-Е була основною популяцією, яка використовувалася для аналізу ефективності. Популяція ІТТ-Е складається з усіх рандомізованих суб'єктів, які отримали принаймні 1 дозу ПІ. Суб'єкти аналізувалися відповідно до рандомізованого лікування незалежно від того, яке лікування вони фактично отримували.

Популяція ІТТ, що отримувала підтримувальну терапію (ІТТ-Maintenance Exposed, ІТТ-МЕ), складається з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу ІР під час фази підтримувальної терапії дослідження. Суб'єкти аналізувалися відповідно до рандомізованого лікування незалежно від того, яке лікування вони фактично отримували.

Популяція ІТТ-МЕ була вторинною популяцією для деяких аналізів ефективності.

Популяція «За протоколом» (РР) складається з суб'єктів популяції ІТТ-Е, за винятком основних порушників протоколу. Популяція ППІ була вторинною популяцією для цілей ефективності. Популяція РР могла бути використана лише для допоміжного аналізу порівнянь первинних кінцевих точок. Такий допоміжний аналіз не проводитиметься, якщо популяція РР становить понад 95% від популяції ІТТ-Е.

Популяція обслуговування за протоколом (РР-М) складається з суб'єктів популяції ІТТ-МЕ, за винятком основних порушників протоколу. Популяція РР-М була вторинною для цілей ефективності.

Популяція безпеки була основною популяцією, яка використовувалася для аналізу безпеки. Безпечна популяція складається з усіх рандомізованих суб'єктів, які зазнали впливу ІР, за винятком суб'єктів, які мають задокументовані докази того, що вони не споживали жодної кількості ІР. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до фактично отриманого лікування. Суб'єкти не були виключені з цієї популяції в результаті зміни фоновому режиму.

Популяція підтримуючої безпеки складається з усіх рандомізованих суб'єктів, які зазнали впливу ІР під час підтримуючої фази дослідження, за винятком будь-яких суб'єктів, які мають задокументовані докази того, що вони не вживали жодної кількості ІР під час підтримуючої фази дослідження. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до фактично отриманого лікування. Суб'єкти не були виключені з цієї популяції в результаті зміни фоновому режиму. Популяція безпеки технічного обслуговування була додатковою популяцією для аналізу безпеки.

Узагальнена популяція РК включає всіх суб'єктів, які отримували САВ або RPV, мали інтенсивний та/або обмежений/рідкий відбір зразків РК під час дослідження та надали дані про концентрацію САВ або RPV у плазмі крові, які можна було оцінити. Суб'єкти з цієї популяції були включені до списків.

Проведений аналіз ефективності включав узагальнення частки суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл на 48-му та 96-му тижнях з

використанням алгоритму «Знімок і спостереження». Також були проведені додаткові узагальнення за стратифікаційними підгрупами.

Інші проведені аналізи ефективності включали узагальнення частки пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <400 кл/мл на 48-му та 96-му тижнях, абсолютних значень та змін від початкового рівня кількості CD4+ та РНК ВІЛ-1 з часом, а також частоти прогресування захворювання (ВІЛ-асоційованих станів, СНІДу та смерті).

Випадки вірусологічних невдач, визначених протоколом (PDVF), були підсумовані за візитами для кожної групи лікування. Було проведено аналіз генотипування та фенотипування вірусу, щоб дослідити взаємозв'язок між лікуванням препаратами САВ та EFV та еволюцією резистентності ВІЛ-1. Частота генотипічної та фенотипічної резистентності до інгібіторів інтегрази (INI), що виникла під час лікування, була підсумована за групами лікування.

Було узагальнено такі ПР загалом та за групами лікування: всі ПР, ПР, пов'язані з лікарським засобом, ПР за ступенем тяжкості, летальні та нелетальні серйозні побічні явища (СПЯ), а також ПР, що призводять до синдрому відміни препарату.

Підсумки СПЯ були підведені на терапії. Середні значення та зміни від вихідного рівня для лабораторних показників та показників життєдіяльності були підсумовані по групах лікування. Ступені лабораторної токсичності, що виникали під час лікування, також були підсумовані за групами лікування.

Фармакокінетичні аналітичні методи:

Для суб'єктів у групі інтенсивної терапії на 2-му тижні оцінювали такі параметри САВ РК: площа під кривою залежності концентрації препарату від часу від дози до кінця інтервалу дозування у рівноважному стані (AUC (0- τ)), максимальна концентрація препарату в плазмі (C_{max}), концентрація препарату в плазмі до прийому (C₀), концентрація в кінці інтервалу дозування (C_t), час, протягом якого спостерігалася C_{max} (t_{max}), та уявний кліренс після перорального прийому (CL/F). САВ C₀ оцінювали на основі концентрацій перед дозою для всіх суб'єктів у популяції з розрідженою

концентрацією РК, а також на 12-му, 26-му та 36-му тижнях популяції зі зведеною концентрацією РК. RPV C₀ оцінювали на основі концентрацій перед дозою для всіх суб'єктів у популяції з розрідженою концентрацією РК під час підтримуючої фази дослідження. Для кожної фази дослідження було створено індивідуальне середнє значення C₀ (яке включає C_{std} для групи інтенсивної РК).

Фармакокінетичні дані були представлені у графічній та/або табличній формі та узагальнені описово.

Були перераховані похідні параметри РК. Для всіх параметрів, окрім t_{max}, для кожної групи лікування були розраховані такі зведені статистики: медіана, максимум, мінімум, середнє арифметичне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації середнього арифметичного, середнє геометричне, коефіцієнт варіації середнього геометричного, 95% довірчий інтервал для середнього геометричного і стандартне відхилення логарифмічно перетворених даних. Для t_{max} були розраховані медіана, максимум, мінімум, середнє арифметичне та стандартне відхилення.

Параметри РК підсумовувалися за лікуванням, вихідним рівнем РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ($\leq 100\ 000$, $> 100\ 000$ кл/мл) та фоною подвійною НІЗТ (АВС/ЗТС, ТДФ/ФТС або інша), а також загальним показником.

Пропорційність дози параметрам САВ РК (Тиждень 2: AUC (0- τ), C_{max}, C₀ і C_t) оцінювали за допомогою степеневі моделі: $y = \alpha \times \text{доза}^\beta$.

Логарифмічно трансформований параметр РК індивідуального суб'єкта C₀ з фази індукції порівнювали з фазою підтримуючої терапії для кожного лікування за допомогою моделі SAS PROC MIXED.

Розраховували кореляції та р-значення Пірсона між нормалізованими дозою параметрами САВ РК (AUC (0- τ), C_{max}, C₀, індивідуальне середнє значення C₀) та віком, вагою, зростом, індексом маси тіла, площею поверхні тіла (BSA), статтю та расою (афроамериканці vs. інші).

Аналіз РК/PD, включаючи аналіз «експозиція - противірусна активність», «експозиція - імунологія» та «експозиція - токсичність», проводили з використанням кореляцій Пірсона.

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

Короткі демографічні характеристики:

| Демографічна характеристика | CAB 10 мг N = 60 | CAB 30 мг N = 60 | CAB 60 мг N = 61 | EFV 600 мг N = 62 | Загалом N=243 |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| Вік (років), n(%) | | | | | |
| Сер. знач. | 34,0 | 34,4 | 36,2 | 35,6 | 35,1 |
| СВ | 9,91 | 10,24 | 10,15 | 12,30 | 10,68 |
| Медіана | 32,0 | 32,5 | 36,0 | 32,5 | 33,0 |
| Мін. | 19 | 20 | 19 | 18 | 18 |
| Макс. | 54 | 57 | 56 | 70 | 70 |
| Стать, n(%) | | | | | |
| Жіноча | 3(5) | 2(3) | 4(7) | 1(2) | 10(4) |
| Чоловіча | 57(95) | 58(97) | 57(93) | 61(98) | 233(96) |
| Етнічна приналежність, n(%) | | | | | |
| Латиноамериканці/ латиноамериканці | 9(15) | 16(27) | 14(23) | 12(19) | 51(21) |
| Не іспаномовні/ латиноамериканці | 51(85) | 44(73) | 47(77) | 50(81) | 192(79) |
| Раса, n(%) | | | | | |
| Афро-американського/африканського походження | 21(35) | 17(28) | 18(30) | 20(32) | 76(31) |
| Американські індіанці або представники корінного населення Аляски | 0 | 0 | 2(3) | 2(3) | 4(2) |
| Азіатського походження Центральна / Південна Азія | 1(2) | 1(2) | 1(2) | 0 | 3(1) |
| Азійська - Японського/східноазійського походження | 0 | 1(2) | 2(3) | 0 | 3(1) |
| Європеїдна раса | 37(62) | 39(65) | 36(59) | 39(63) | 151(62) |
| Афро-американського/африканського походження та Азіатського походження та Білошкірі | 0 | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Африканські американці / африканське походження та корінні жителі Гавайських островів або інших тихоокеанських островів | 0 | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Афро-американського/африканського походження та Білошкірі | 0 | 2(3) | 0 | 0 | 2(<1) |
| Американські індіанці або представники корінного населення Аляски, Білошкірі | 1(2) | 0 | 0 | 0 | 1(<1) |
| Азіатське походження та Білошкірі | 0 | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |

SD= стандартне відхилення

20. Результати ефективності

Результати щодо ефективності

РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл на 144-му тижні

На 144-му тижні 58% (група САВ 10 мг), 67% (група САВ 30 мг) та 77% (група САВ 60 мг) пацієнтів, рандомізованих для перорального прийому САВ, підтримували вірусологічну супресію (ВІЛ-1 <50 кл/мл). На 96-му тижні всі учасники EFV були виключені з дослідження. Учасників, рандомізованих до 1 з 3 груп перорального прийому САВ, переводили на обрану спонсором схему САВ 30 мг + RPV 25 мг після того, як останній учасник завершував візит на 96-му тижні, і дослідження було незасліпленим. Перехід відбувся між 108-м і 120-м тижнями (Таблиця 2, Рисунок 1).

Таблиця 2 Частка (95% СІ) пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл під час ключових візитів - аналіз моментальних знімків (MSDF) (популяція ІТТ-Е)

| Візит | | САВ | САВ | САВ | САВ | EFV |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|------------------|
| | | 10 мг N = 60 | 30 мг N = 60 | 60 мг N = 61 | Проміжний підсумок N = 181 | 600 мг N = 62 |
| Тиждень 16 | n (%) | 54(90) | 50 (83) | 53 (87) | 157 (87) | 46 (74) |
| | 95%СІ | (82, 98) | (74, 93) | (78, 95) | (82, 92) | (63, 85) |
| | Пропорційність | | | | | |
| Тиждень 24 | n (%) | 52(87) | 51 (85) | 53 (87) | 156 (85) | 46 (74) |
| | 95%СІ | (78, 95) | (76, 94) | (78, 95) | (81,91) | (63, 85) |
| | Пропорційність | | | | | |
| Тиждень 48 | n (%) | 48(80) | 48 (80) | 53 (87) | 149 (82) | 44(71) |
| | 95%СІ | (70, 90) | (70, 90) | (78, 95) | (77, 88) | (60, 82) |
| | Пропорційність | | | | | |
| Тиждень 72 | n (%) | 43(72) | 44(73) | 52 (85) | 139(77) | 42 (68) |
| | 95%СІ | (60, 83) | (62, 85) | (76, 94) | (71,83) | (56, 79) |
| | Пропорційність | | | | | |
| Тиждень 95 | n (%) | 41(68) | 45 (75) | 51 (84) | 137 (76) | 39 (63) |
| | 95%СІ | (57, 80) | (64, 86) | (74, 93) | (69, 82) | (51,75) |
| | Пропорційність | | | | | |
| Тиждень 144 | n (%) | 35(58) | 40(67) | 47(77) | 122(57) | - |
| | 95%СІ | (46, 71) | (55, 79) | (66, 88) | (61,74) | - |
| | Пропорційність | | | | | |
| Тиждень 144 без місяця 101861 | n (%) | 32(58) | 38 (69) | 43 (78) | 113(58) | - |
| | 95% СІ | (45, 71) | (57, 81) | (67, 89) | (61,76) | - |
| | Пропорційність | | | | | |

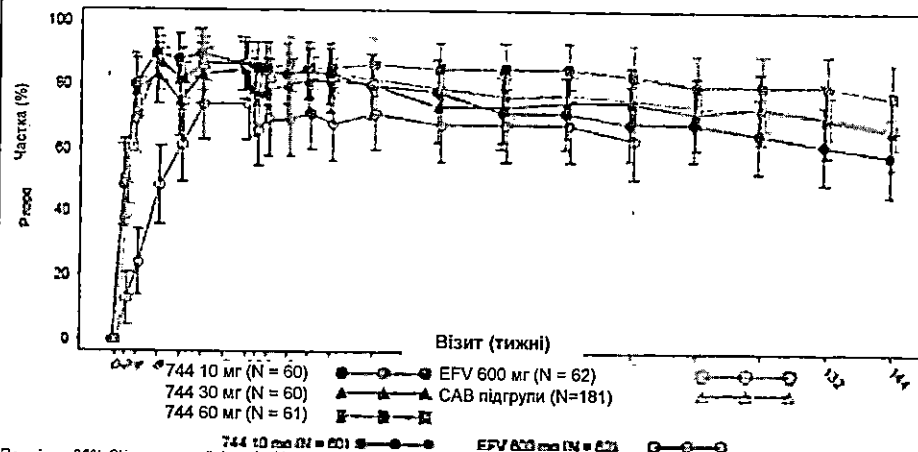
95% СІs - це звичайні довірчі інтервали апроксимації.

Аналіз чутливості був проведений на частці суб'єктів з РНК ВІЛ 1 у плазмі

<50 кл/мл, в результаті чого 11 суб'єктів було виключено з аналізу через підозру на порушення GCP. Ці 11 суб'єктів були рандомізовані і проходили лікування в одному з центрів. На 144-му тижні аналіз чутливості за методом GCP показав, що 58%, 69% і 78% учасників мали вірусологічний успіх у групах САВ 10 мг, САВ 30 мг і САВ 60 мг відповідно (Джерело: post-hoc Таблиця 7.102), що, за винятком дещо вищого показника успіху в групах САВ 30 мг і САВ 60 мг, було ідентичним показникам повного аналізу популяції ІТТ-Е. На 96-му тижні частота відповідей на моментальні знімки для аналізу чутливості GCP практично не змінилася порівняно з первинним аналізом (Тиждень 96): 68%, 75% і 84% для популяції ІТТ-Е і 67%, 76% і 85% для аналізу чутливості GCP. Відповідно, цей аналіз чутливості демонструє, що проблеми з даними, виявлені на цій ділянці, мали мінімальний вплив або взагалі не вплинули на аналіз ключових

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

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



Примітка: 95% CIs - це звичайні довірчі інтервали апроксимації. На 96-му тижні група дослідження EFV завершила участь у дослідженні, а учасники 744 груп (CAB), які вирішили вступити у відкриту фазу продовження, були переведені на пероральний прийом САВ 30 мг + пероральний прийом RPV 25 мг (заштрихована область).

those in 744 (CAB) arms who chose to enter the open label extension phase were all switched to oral CAB 30 mg + oral RPV 25 mg (shaded area).

Таблиця 3 Зведені результати дослідження (<50 копій/мл) на 144-му тижні - моментальний аналіз (MSDF) (популяція ITT-E)

| Результат | САВ 10 мг N = 60 n (%) | САВ 30 мг N = 60 n (%) | САВ 60 мг N = 61 n (%) | САВ Проміжний підсумок N = 181 n (%) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Наявність вірусологічної відповіді | 35(58) | 40 (67) | 47 (77) | 122 (67) |
| Вірусологічна відсутність реакції | 3(13) | 8 (13) | 2 (3) | 18 (10) |
| Дані у вікні не нижче порогового значення (<50 с/мл) | 2(3) | 3 (5) | 0 | 5(3) |
| Припинено через недостатню ефективність | 2(3) | 1 (2) | 1 (2) | 4 (2) |
| Припинено з іншої причини, але не нижче порогового значення | 4(7) | 1 (2) | 1 (2) | 6 (3) |
| Попередня зміна АРТ | 0 | 3(5) | 0 | 3(2) |
| Вірусологічні дані відсутні | 17(28) | 12 (20) | 12 (20) | 41 (23) |
| Припинено через АЕ | 2(3) | 2 (3) | 4 (7) | 8 (4) |
| Припинено з інших причин | 14(23) | 8(13) | 5(8) | 27(15) |
| Пропущені дані під час вікна, але під час дослідження | 1(2) | 2 (3) | 3 (5) | 6 (3) |

a. Вірусологічна невдача

b. Під час цього дослідження не було зафіксовано жодного летального випадку.

Відповідь плазми на РНК ВІЛ-1 за базовим рівнем РНК ВІЛ-1

У пацієнтів з рівнем РНК <100 000 п. о./мл на початковому рівні у 106/154 (69%) пацієнтів, які отримували САВ, пригнічення залишалось на 144-му тижні. Сорок (82%) з 49 пацієнтів у групі 60 мг, 36 (68%) з 53 пацієнтів у групі 30 мг та 30 (58%) з 52 пацієнтів у групі 10 мг мали стійку вірусну супресію після 144 тижнів лікування.

У 16/27 (59%) осіб, які мали $\geq 100\ 000$ кл/мл на початковому рівні (високе вірусне навантаження), які отримували САВ, пригнічення вірусу зберігалось на 144-му тижні. Суб'єкти з високим вірусним навантаженням припинили участь у програмі САВ через вірусологічні та невірусологічні причини. У пацієнтів, які мали високе вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1 не менше 100 000 копій/мл) на початковому рівні, 7 (58%) з 12 у групі 60 мг, 4

(57%) з 7 у групі 30 мг та 5 (63%) з 8 у групі 10 мг мали стійку вірусну супресію на 144-му тижні.

Таблиця 4 Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл за результатами візиту та аналізу початкового рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові - "моментальний знімок" (MSDF) (популяція ІТТ-Е)

| Початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові: <100 000 кл/мл | | | | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|
| Візит | САВ 10 мг N=60 n/N (%) | САВ 30 мг N = 60 n/N (%) | САВ 60 мг N = 61 n/N (%) | САВ Проміжний підсумок N = 181 n/N (%) | EFV 600 мг N = 62 n/N (%) |
| Початковий рівень | 0/52 | 0/53 | 0/49 | 0/154 | 0/54 |
| Тиждень 2 | 28/52 (54) | 30/53 (57) | 31/49(63) | 89/154 (58) | 8/54 (15) |
| Тиждень 4 | 46/52 (88) | 44/53 (83) | 43/49 (88) | 133/154 (86) | 15/54 (28) |
| Тиждень 8 | 49/52 (94) | 48/53 (91) | 45/49 (92) | 142/154 (92) | 29/54 (54) |
| Тиждень 12 | 47/52 (90) | 43/53 (81) | 41/49(84) | 131/154(85) | 36/54 (67) |
| Тиждень 15 | 49/52 (94) | 46/53 (87) | 44/49 (90) | 139/154 (90) | 42/54 (78) |
| Тиждень 24 | 46/52 (88) | 46/53 (87) | 44/49 (90) | 136/154 (88) | 40/54 (74) |
| Тиждень 26 | 41/52(79) | 40/53 (75) | 43/49 (88) | 124/154 (81) | 35/54 (65) |
| Тиждень 28 | 45/52 (87) | 43/53 (81) | 44/49 (90) | 132/154 (86) | 36/54 (67) |
| Тиждень 32 | 44/52 (85) | 43/53 (81) | 44/49 (90) | 131/154(85) | 36/54 (67) |
| Тиждень 35 | 45/52 (87) | 43/53 (81) | 44/49 (90) | 132/154 (86) | 37/54 (69) |
| Тиждень 40 | 44/52 (85) | 44/53(83) | 45/49 (92) | 133/154 (86) | 36/54 (67) |
| Тиждень 48 | 42/52 (81) | 42/53(79) | 44/49 (90) | 128/154 (83) | 38/54 (70) |
| Тиждень 60 | 41/52(79) | 40/53(75) | 44/49 (90) | 125/154 (81) | 35/54 (65) |
| Тиждень 72 | 38/52 (73) | 39/53(74) | 43/49 (88) | 120/154 (78) | 35/54 (65) |
| Тиждень 84 | 37/52 (71) | 40/53(75) | 43/49 (88) | 120/154 (78) | 35/54 (65) |
| Тиждень 95 | 37/52 (71) | 40/53(75) | 43/49 (88) | 120/154 (78) | 32/54 (59) |
| Тиждень 108 | 36/52 (69) | 38/53(72) | 42/49 (86) | 116/154 (75) | |
| Тиждень 120 | 35/52 (67) | 39/53(74) | 42/49 (86) | 116/154 (75) | |
| Тиждень 132 | 32/52 (62) | 37/53 (70) | 42/49 (86) | 111/154 (72) | |
| Тиждень 144 | 30/52 (58) | 36/53(68) | 40/49 (82) | 106/154 (69) | |

Початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові: $\geq 100\ 000$ кл/мл

| | САВ 10 мг N=60 n/N (%) | САВ 30 мг N = 60 n/N (%) | САВ 60 мг N = 61 n/N (%) | САВ Проміжний підсумок N = 181 n/N (%) | EFV 600 мг N = 62 n/N (%) |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Початковий рівень | 0/8 | 0/7 | 0/12 | 0/27 | 0/8 |
| Тиждень 2 | 1/8(13) | 0/7 | 0/12 | 1/27 (4) | 0/8 |
| Тиждень 4 | 2/8(25) | 3/7(43) | 0/12 | 5/27(19) | 0/8 |
| Тиждень 8 | 5/8(63) | 2/7(29) | 8/12(67) | 15/27 (56) | 1/8(13) |
| Тиждень 12 | 6/8(75) | 2/7(29) | 9/12(75) | 17/27 (63) | 2/8(25) |
| Тиждень 15 | 5/8(63) | 4/7(57) | 9/12(75) | 18/27 (67) | 4/8(50) |
| Тиждень 24 | 6/8(75) | 5/7(71) | 9/12(75) | 20/27 (74) | 6/8(75) |
| Тиждень 26 | 6/8(75) | 5/7(71) | 9/12(75) | 20/27 (74) | 6/8(75) |
| Тиждень 28 | 6/8(75) | 4/7(57) | 8/12(67) | 18/27 (67) | 7/8(88) |
| Тиждень 32 | 6/8(75) | 5/7(71) | 9/12(75) | 20/27 (74) | 7/8(88) |
| Тиждень 36 | 6/8(75) | 6/7(86) | 8/12(67) | 20/27 (74) | 7/8(88) |
| Тиждень 40 | 6/8(75) | 5/7(71) | 7/12(58) | 18/27 (67) | 6/8(75) |
| Тиждень 48 | 6/8(75) | 6/7(86) | 9/12(75) | 21/27(78) | 6/8(75) |
| Тиждень 60 | 6/8(75) | 4/7(57) | 8/12(67) | 18/27 (67) | 7/8(88) |
| Тиждень 72 | 5/8(63) | 5/7(71) | 9/12(75) | 19/27 (70) | 7/8(88) |
| Тиждень 84 | 6/8(75) | 5/7(71) | 9/12(75) | 20/27 (74) | 7/8(88) |
| Тиждень 96 | 4/8(50) | 5/7(71) | 8/12(67) | 17/27 (63) | 7/8(88) |
| Тиждень 108 | 5/8(63) | 5/7(71) | 7/12(58) | 17/27 (63) | |
| Тиждень 120 | 4/8(50) | 5/7(71) | 7/12(58) | 16/27 (59) | |
| Тиждень 132 | 5/8(63) | 5/7(71) | 7/12(58) | 17/27 (63) | |
| Тиждень 144 | 5/8(63) | 4/7(57) | 7/12(58) | 16/27 (59) | |

Реакція плазми на РНК ВІЛ-1 з часом

Частка осіб з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові < 50 кл/мл за даними аналізу MSDF (копія) зростає в усіх групах лікування САВ від початку терапії до 4-го тижня, а потім майже тенденцію до зростання, починаючи з 8-го тижня і надалі. Спостерігалось незначне зниження між 24-м і 36-м тижнями, але загалом у суб'єктів зберігалася супресія під час первинного аналізу, проведеного на 48-му тижні. Перевага у вірусологічній відповіді у пацієнтів, які отримували САВ, зберігалася ще протягом 72 тижнів після припинення прийому фонових NRTI та переходу на схему

підтримуючої терапії з двох препаратів (САВ плюс RPV). У всіх групах лікування САВ після переходу на обрану спонсором таблетку САВ 30 мг протягом відкритого періоду дослідження продовжували демонструвати добру відповідь на 144-му тижні.

Таблиця 5 Частка осіб з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл за даними аналізу "візит-знімок" (MSDF) (популяція ІТТ-Е)

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

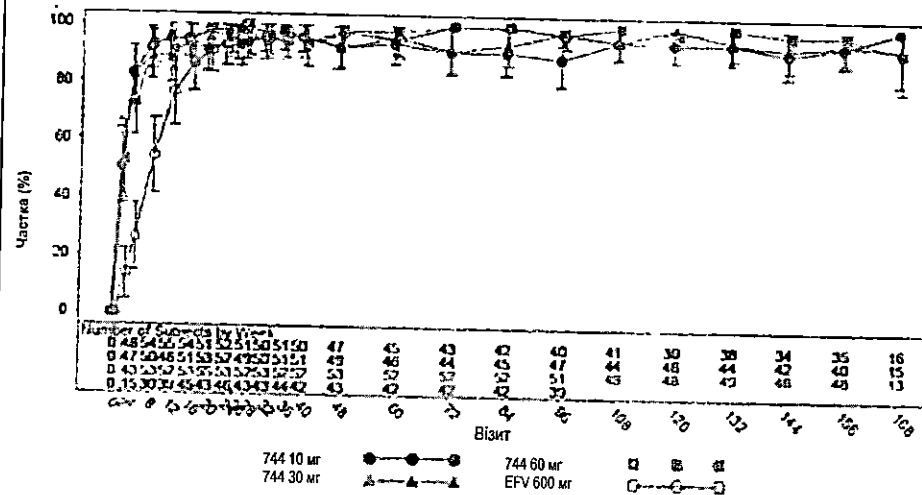
Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 кл/мл за даними аналізу спостережуваних випадків (OC) для популяції ІТТ-Е також продемонструвала більш швидку відповідь у пацієнтів, які отримували лікування за схемою САВ, до 12-го тижня. До 16-го тижня більшість

(>85%) пацієнтів у всіх групах лікування, що залишилися в дослідженні, досягли пригнічення (РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл) з високим рівнем відповіді, що зберігався до 144-го тижня.

Таблиця 6 Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 с/мл за результатами візиту - аналіз ОЗТ (популяція ІТТ-Е)

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

Рисунок 2 Частка осіб з РНК ВІЛ-1 <50 с/мл (аналіз ВІДПОВІДАЄ; популяція ІТТ-Е)



Примітка: Кількість досліджуваних на 2-му тижні становила 57, 56, 59 і 59 відповідно. Кількість учасників на 26-му тижні становила 48, 50, 53 і 44 відповідно.

Зміна кількості CD4+ клітин порівняно з базовим рівнем - (ІТТ-Е)

Медіана збільшення кількості CD4+ клітин від вихідного рівня становила 185,0 клітин/мкл (IQR 95,0-270,0) у групах САВ на 24-му тижні. Через 24 тижні підтримуючої терапії (48-й тиждень) медіана збільшення кількості CD4+ клітин від початкового рівня становила 219,0 клітин/мкл (141,0-343,0) у пацієнтів, які отримували лікування за схемою САВ. На 96-му тижні середнє збільшення кількості CD4+ клітин порівняно з початковим рівнем становило 259,5 клітин/мкл (137,0-355,0) у пацієнтів, які отримували САВ. На 144-му тижні середнє збільшення кількості CD4+ клітин від вихідного рівня становило 299 клітин/мкл (151,0-465,5) у решті груп САВ.

Таблиця 7 Підсумкове абсолютне значення початкового рівня та зміни від базового рівня кількості CD4+ клітин (клітин/мм3) за візитами (популяція ITT-E)

| Візит | CAB 10 мг N=60 | CAB 30 мг N = 60 | CAB 60 мг N = 61 | CAB Підгрупа N = 181 | EFV 600 мг N = 62 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Початковий рівень | N=60 | N = 60 | N = 61 | N = 181 | N = 62 |
| Середнє значення (SD) | 445,5 (155,60) | 444,9 (190,98) | 459,0 (170,64) | 449,8 (172,16) | 456,5 (196,11) |
| Медіана- (IQR) | 415,0 ~(342,0, 541,0) | 404,0 ~(319,0, 550,5) | 420,0 ~(343,0, 548,0) | 412,0 ~(333,0, 548,0) | 416,5 ~(304,0, 651,0) |
| Тиждень 2 | N=57 | N = 56 | N = 59 | N = 172 | N = 59 |
| Середнє значення (SD) | 92,6(112,44) | 79,5(118,15) | 91,7 (127,92) | 88,0 (119,23) | 24,8 (138,47) |
| Медіана- (IQR) | 90,0 ~(31,0, 146,0) | 101,5 ~(-17,5, 150,5) | 88,0 ~(10,0, 149,0) | 89,0 ~(10,5, 149,5) | 26,0 ~(-35,0, 83,0) |
| Тиждень 4 | N=58 | N = 57 | N = 59 | N = 174 | N = 57 |
| Середнє значення (SD) | 136,4 (157,36) | 76,9 (107,01) | 88,2 (110,01) | 100,6 (128,81) | 46,0 (106,35) |
| Медіана- (IQR) | 113,0 ~(-59,0, 173,0) | 77,0 ~(-14,0, 145,0) | 93,0 ~(-25,0, 151,0) | 92,5 ~(-24,0, 151,0) | 48,0 ~(-3,0, 98,0) |
| Тиждень 8 | N=58 | N = 56 | N = 57 | N = 171 | N = 55 |
| Середнє значення (SD) | 129,9 (123,47) | 117,8(132,19) | 90,5 (148,25) | 112,8 (135,20) | 65,6 (120,25) |
| Медіана- (IQR) | 136,5 ~(-59,0, 177,0) | 120,5 ~(-39,5, 198,0) | 88,0 ~(-4,0, 177,0) | 123,0 ~(-35,0, 178,0) | 59,0 ~(-22,0, 144,0) |
| Тиждень 12 | N=58 | N = 53 | N = 57 | N = 168 | N = 51 |
| Середнє значення (SD) | 140,5 (142,86) | 140,8 (165,02) | 145,2(142,24) | 142,2(149,11) | 103,4 (125,39) |
| Медіана- (IQR) | 115,5 ~(-40,0, 221,0) | 153,0 ~(-72,0, 207,0) | 150,0 ~(-64,0, 231,0) | 146,5 ~(-57,5, 223,5) | 93,0 ~(-21,0, 182,0) |
| Тиждень 16 | 57 | 54 | 57 | 168 | 52 |
| Середнє значення (SD) | 159,3 (115,36) | 142,2 (145,64) | 148,3 (131,81) | 150,1 (130,66) | 135,5 (153,48) |
| Медіана- (IQR) | 137,0 ~(-78,0, 235,0) | 157,0 ~(-89,0, 228,0) | 141,0 ~(-73,0, 252,0) | 140,5 ~(-79,5, 236,5) | 125,0 ~(-48,0, 253,5) |

| | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Тиждень 20 | 56 | 54 | 56 | 166 | 49 |
| Середнє значення (SD) | 165,2(146,90) | 153,8 (150,40) | 182,6 (142,18) | 167,4 (146,08) | 149,0(117,44) |
| Медіана- (IQR) | 172,5 ~(49.0, 262.0) | 163,5 ~(84.0, 257.0) | 185,0 ~(71.0, 281.0) | 169,0 ~(73.0, 271.0) | 160,0 ~(70.0, 252.0) |
| Тиждень 24 | 56 | 53 | 56 | 165 | 47 |
| Середнє значення (SD) | 172,5(112,04) | 180,9 (161,43) | 204,0 (166,78) | 185,9 (148,26) | 143,4 (145,18) |
| Медіана- (IQR) | 158,0 ~(83.5, 236.5) | 196,0 ~(88.0, 281.0) | 182,5 ~(104.0, 284.0) | 185,0 ~(95.0, 270.0) | 159,0 ~(43.0, 212.0) |
| Тиждень 26 | 48 | 50 | 53 | 151 | 45 |
| Середнє значення (SD) | 186,4 (153,99) | 177,7(146,84) | 194,7(149,66) | 186,4 (149,29) | 166,4(145,11) |
| Медіана- (IQR) | 172,0 ~(74.5, 241.5) | 152,0 ~(104.0, 298.0) | 167,0 ~(97.0, 292.0) | 165,0 ~(97.0, 279.0) | 174,0 ~(45.0, 246.0) |
| Тиждень 28 | 49 | 52 | 52 | 153 | 45 |
| Середнє значення (SD) | 205,0(164,91) | 188,1 (132,08) | 193,3(154,43) | 195,3(149,97) | 178,2(150,25) |
| Медіана- (IQR) | 203,0 ~(116.0, 266.0) | 192,0 ~(95.5, 273.5) | 154,5 ~(96.0, 265.0) | 183,0 ~(103.0, 266.0) | 175,0 ~(115.0, 245.0) |
| Тиждень 32 | 52 | 53 | 55 | 160 | 45 |
| Середнє значення (SD) | 191,4 (151,79) | 205,2(145,53) | 209,9(157,56) | 202,3(151,03) | 197,4 (170,48) |
| Медіана- (IQR) | 177,0 ~(110.5, 274.0) | 215,0 ~(139.0, 294.0) | 190,0 ~(89.0, 309.0) | 201,0 ~(113.0, 286.5) | 186,0 ~(82.0, 269.0) |
| Тиждень 36 | 52 | 53 | 55 | 160 | 45 |
| Середнє значення (SD) | 192,0(165,97) | 213,0 (144,89) | 265,0 (169,42) | 224,1 (162,50) | 185,2(152,91) |
| Медіана- (IQR) | 189,0 ~(82.0, 297.0) | 219,0 ~(121.0, 300.0) | 269,0 ~(136.0, 349.0) | 223,5 ~(118.5, 334.0) | 181,0 ~(77.0, 285.0) |
| Тиждень 40 | 52 | 53 | 55 | 160 | 45 |
| Середнє значення (SD) | 203,6(171,74) | 212,8 (180,38) | 212,3 (114,67) | 209,6 (156,79) | 221,5 (188,99) |
| Медіана- (IQR) | 189,0 ~(89.0, 251.5) | 206,0 ~(92.0, 303.0) | 197,0 ~(118.0, 309.0) | 195,0 ~(109.0, 290.0) | 204,0 ~(63.0, 331.0) |
| Тиждень 48 | 51 | 53 | 54 | 158 | 44 |
| Середнє значення (SD) | 235,1 (173,89) | 241,5(182,90) | 259,0(154,21) | 245,5(171,81) | 262,5(201,33) |
| Медіана- (IQR) | 203,0 ~(126.0, 294.0) | 235,0 ~(131.0, 369.0) | 240,0 ~(164.0, 370.0) | 219,0 ~(141.0, 343.0) | 216,0 ~(133.5, 363.0) |

| Тижень 60 | 48 | 47 | 53 | 148 | 44 |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Середнє значення (SD) | 217,7(152,92) | 269,4 (188,34) | 266,1 (156,03) | 251,5(166,56) | 263,8(181,15) |
| Медіана~ (IQR) | 215,5 ~(111.5, 303.0) | 275,0 ~(130.0, 398.0) | 251,0 ~(156.0, 371.0) | 242,5 ~(133.5, 363.5) | 268,5 ~(144.0, 363.0) |
| Тижень 72 | 47 | 48 | 52 | 147 | 42 |
| Середнє значення (SD) | 232,0(191,05) | 201,4 (206,54) | 254,0(189,26) | 229,8(195,50) | 257,1 (216,41) |
| Медіана~ (IQR) | 181,0 ~(90.0, 339.0) | 208,5 ~(94.0, 352.5) | 221,5 ~(160.5, 325.5) | 205,0 ~(117.0, 339.0) | 208,5 ~(94.0, 355.0) |
| Тижень 84 | 46 | 48 | 52 | 146 | 42 |
| Середнє значення (SD) | 261,5(171,65) | 287,0(207,10) | 278,1 (166,11) | 275,8(181,27) | 279,4(191,30) |
| Медіана~ (IQR) | 243,5 ~(142.0, 389.0) | 276,5 ~(169.5, 410.5) | 255,0 ~(178.0, 353.0) | 257,0 ~(166.0, 389.0) | 258,5 ~(157.0, 395.0) |
| Тижень 96 | 46 | 46 | 52 | 144 | 41 |
| Середнє значення (SD) | 269,4(204,32) | 267,5 (196,27) | 286,2 (181,50) | 274,8 (192,57) | 281,7 (232,90) |
| Медіана~ (IQR) | 236,5 ~(135.0, 359.0) | 249,5 ~(118.0, 348.0) | 271,5 ~(150.5, 355.0) | 259,5 ~(137.0, 355.0) | 289,0 ~(158.0, 415.0) |
| Тижень 108 | 43 | 46 | 49 | 138 | 0 |
| Середнє значення (SD) | 296,2(215,21) | 304,3 (195,30) | 288,4 (184,61) | 296,1 (196,75) | - |
| Медіана~ (IQR) | 248,0 ~(143.0, 398.0) | 269,0 ~(185.0, 442.0) | 259,0 ~(146.0, 412.0) | 263,0 ~(158.0, 415.0) | - |
| Тижень 120 | 41 | 46 | 49 | 136 | 0 |
| Середнє значення (SD) | 266,1 (173,09) | 279,3(181,10) | 397,2 (225,39) | 285,4(195,37) | - |
| Медіана~ (IQR) | 263,0 ~(177.0, 378.0) | 250,5 ~(184.0, 385.0) | 276,0 ~(155.0, 439.0) | 264,0 ~(175.5, 401.0) | - |
| Тижень 132 | 40 | 46 | 49 | 135 | 0 |
| Середнє значення (SD) | 297,1 (167,59) | 305,2(184,98) | 313,2(168,30) | 305,7(172,78) | - |
| Медіана~ (IQR) | 296,0 ~(193.0, 440.0) | 292,0 ~(195.0, 402.0) | 313,0 ~(209.0, 382.0) | 304,0 ~(196.0, 402.0) | - |
| Тижень 144 | 37 | 45 | 46 | 128 | 0 |
| Середнє значення (SD) | 330,7(225,42) | 398,9 (224,63) | 322,4 (224,57) | 320,0 (223,24) | - |
| Медіана~ (IQR) | 302,0 ~(169.0, 410.0) | 273,0 ~(146.0, 504.0) | 327,5 ~(144.0, 492.0) | 299,0 ~(151.0, 465.5) | - |

Примітка: Початкові значення - це фактичні значення кількості CD4+ клітин (клітин/мм3).

Вірусологія

Три учасники відповідали критеріям PDVF під час відкритої фази між 96-м і 144-м тижнями: 2 суб'єкти, які спочатку були рандомізовані на прийом САВ 10 мг (Тижні 108 і 132) і 1 суб'єкт на прийом 30 мг (Тижень 132). Ці 3 теми описані нижче:

У пацієнта, який отримував 10 мг САВ + RPV та відповідав визначенню PDVF (вірусологічне відновлення) на тижні 108, була виявлена мутація V151V/I (не первинна мутація резистентності до INI) з 1,05-кратною

зміною до САВ. На 108-му тижні у пацієнта було 385 кл/мл РНК ВІЛ-1. Підтверджена РНК ВІЛ-1 становила 772 с/мл РНК ВІЛ-1.

У пацієнтів, які отримували 10 мг САВ + RPV та відповідали визначенню PDVF (вірусологічне відновлення) на 132-му тижні, були виявлені мутації NNR II K101E та M230M'L, що виникли в результаті лікування, з 12-кратною зміною RPV. На 132-му тижні у пацієнта було 836 кл/мл РНК ВІЛ-1. Підтверджена РНК ВІЛ-1 становила 1727 с/мл РНК ВІЛ-1.

У пацієнтів, які отримували 30 мг САВ + RPV та відповідали визначенню PDVF (вірусологічне відновлення) на 132-му тижні, не було виявлено жодних мутацій, пов'язаних з лікуванням. На 132-му тижні у пацієнта було 908 кл/мл РНК ВІЛ-1. Підтверджена РНК ВІЛ-1 становила 211 с/мл РНК ВІЛ-1.

21. Результати безпеки

Дані в цьому розділі стосуються вторинної мети - оцінити безпеку та переносимість 10, 30 та 60 мг САВ один раз на добу в комбінації з 2 NRTI до 24-го тижня та в рамках підтримуючої схеми ART з комбінації двох препаратів з RPV до 144-го тижня. Це результати першого дослідження Пв фази, в якому перорально застосовували САВ найвчим ВІЛ-1-позитивним пацієнтам, які отримували антиретровірусну терапію. Це дослідження наразі триває; результати, представлені тут, стосуються періоду до 20 березня 2016 року - дати публікації бази даних.

Було проведено аналіз чутливості для виключення 11 суб'єктів з 1 сайту через підозру на порушення GCP. Відповідно, аналіз чутливості показав, що проблеми з даними, виявлені на цій ділянці, мають мінімальний вплив або взагалі не впливають на аналіз ключових кінцевих точок безпеки.

Побічні реакції

Протягом 144-го тижня не було виявлено жодних нових тенденцій/сигналів у суб'єктів, які продовжували участь у фазі дослідження з відкритою етикеткою. Найпоширенішими ПР серед пацієнтів, які отримували САВ на 144-му тижні, були інфекція верхніх дихальних шляхів (21%), діарея (11%) та бронхіт (8%).

Таблиця 8 Зведена інформація про поширені ($\geq 3\%$ загалом) побічні реакції при підтримуючому лікуванні за загальною частотою (популяція підтримуючого лікування)

| Похідний термін зі словника | САВ 10 мг N = 52 n (%) | САВ 30 мг N = 53 n (%) | САВ 60 мг N = 55 n (%) | САВ Проміжний підсумок N = 160 n (%) |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Будь-яка ПР | 38(73) | 49 (92) | 50 (91) | 137 (86) |
| Інфекція верхніх дихальних шляхів | 9(17) | 13 (25) | 12 (22) | 34 (21) |
| Діарея | 5(10) | 7 (13) | 5 (9) | 17 (11) |
| Бронхіт | 4(8) | 3 (6) | 6 (11) | 13 (8) |
| Втома | 4(8) | 5 (9) | 3 (5) | 12 (8) |
| Депресія | 5(10) | 2 (4) | 3 (5) | 10 (6) |
| Біль у спині | 3(6) | 2 (4) | 4 (7) | 9 (6) |
| Безсоння | 3(6) | 2 (4) | 5 (9) | 10 (6) |
| Назофарингіт | 2(4) | 4 (8) | 2 (4) | 8 (5) |
| Нудота | 0 | 3(6) | 8 (15) | 11 (7) |
| Сифіліс | 5(10) | 4 (8) | 1 (2) | 10 (6) |
| Гонорея | 4(8) | 4 (8) | 3 (5) | 11 (7) |
| Фарингіт | 4(8) | 2 (4) | 3 (5) | 9 (6) |
| Висип | 1(2) | 6 (11) | 2 (4) | 9 (6) |
| Сезонна алергія | 1(2) | 3 (6) | 4 (7) | 8 (5) |
| Кашель | 3 (6) | 2(4) | 1 (2) | 6 (4) |
| Лімфаденопатія | 2(4) | 1 (2) | 4 (7) | 7 (4) |
| Аногенітальні бородавки | 2(4) | 1 (2) | 4 (7) | 7 (4) |
| Фолікуліт | 1(2) | 2 (4) | 3 (5) | 6 (4) |
| Головний біль | 2(4) | 3 (6) | 2 (4) | 7 (4) |

Примітка: Поширеними небажаними явищами вважаються ті, що мають $\geq 3\%$ загальної частоти.

ПР що пов'язані з лікарським засобом

На 144-му тижні найчастішими пов'язаними з прийомом препарату побічними реакціями, за оцінкою дослідника, у групі лікування САВ були головний біль, нудота та ненормальні сновидіння - усі вони становили 3%.

Таблиця 9 Зведена інформація про побічні реакції, пов'язані з підтримуючою терапією ($\geq 3\%$ у будь-якій групі дослідження), за загальною частотою (популяція підтримуючої терапії)

| Бажаний термін | САВ 10 мг N = 52 n (%) | САВ 30 мг N = 53 n (%) | САВ 60 мг N = 55 n (%) | САВ Проміжний підсумок N = 160 n (%) |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Будь-яка ПР | 8(15) | 12 (23) | 10 (18) | 30 (19) |
| Головний біль | 2(4) | 2 (4) | 1 (2) | 5 (3) |
| Нудота | 0 | 0 | 4(7) | 4 (3) |
| порушення сну | 1(2) | 0 | 3(5) | 4 (3) |
| Втома | 0 | 2(4) | 0 | 2(1) |
| Депресія | 1(2) | 0 | 2(4) | 3 (2) |
| Діарея | 0 | 2(4) | 0 | 2(1) |
| Погіршення пам'яті | 0 | 2(4) | 0 | 2(1) |

ПР, що призводять до вилучення досліджуваного продукту

Частка ПР, що призводили до відміни препарату до 144-го тижня, була низькою в усіх групах САВ (3% від усіх пацієнтів). У всіх індивідуальних повідомленнях про перевагу АЕ, що призвела до відміни препарату, частота виникнення становила 1 випадок в кожній групі дослідження.

Таблиця 10 Узагальнена інформація про непередбачувані побічні реакції, що призводять до відміни/ остаточного припинення застосування досліджуваного лікарського засобу (популяція підтримки безпеки)

| Клас системи органів | САВ 10 мг N = 52 n (%) | САВ 30 мг N = 53 n (%) | САВ 60 мг N = 55 n (%) | САВ Проміжний підсумок N = 160 n (%) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Бажаний термін | | | | |
| Будь-яка ПР | 1(2) | 2 (4) | 1 (2) | 4 (3) |
| Психічні порушення | | | | |
| Будь-яка ПР | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Тривожний розлад | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Дослідження | | | | |
| Будь-яка ПР | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Електрокардіограма ненормальна | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Підвищення рівня трансаміназ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Інфекції та інвазії | | | | |
| Будь-яка ПР | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Гострий гепатит С | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи) | | | | |
| Будь-яка ПР | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Лімфома Беркітта | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |

Серйозне побічне явище

Після базового рівня до 144-го тижня 15 (9%) осіб, які приймали САВ, повідомили про СПЯ. Жодна з цих подій не була пов'язана з наркотиками.

Таблиця 11 Зведена інформація про серйозні побічні реакції при підтримуючому лікуванні за класами системних органів (популяція підтримуючого лікування)

| Клас системи органів | СAB 10 мг | СAB 30 мг | СAB 60 мг | СAB Проміжний підсумок |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| Бажаний термін | N = 52 n (%) | N = 53 n (%) | N = 55 n (%) | N = 160 n (%) |
| БУДЬ-ЯКА ПР | 5(10) | 5 (9) | 5 (9) | 15 (9) |
| Інфекції та інвазії | | | | |
| Будь-яка ПР | 2(4) | 2 (4) | 3 (5) | 7 (4) |
| Глодерміт | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Пневмонія | 1(2) | 1 (2) | 0 | 2(1) |
| Шигеллезная інфекція | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Абсцес | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Абсцес кишковий | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Апендикулярний абсцес | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Апендицит | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Остеомієліт | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Сепсис | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Стафілококова інфекція | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Вірусна інфекція | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Порушення з боку шлунково-кишкового тракту | | | | |
| Будь-яка ПР | 1(2) | 1 (2) | 1 (2) | 3 (2) |
| Коліт | 1(2) | 1 (2) | 0 | 2(1) |
| Ентерит | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Шлунково-кишкова кровотеча | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Психічні порушення | | | | |
| Будь-яка ПР | 1(2) | 0 | 2(4) | 3 (2) |
| Манія | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Психотичний розпад, спричинений психоактивними речовинами | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| Суїцидальні думки | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Порушення з боку серця | | | | |
| Будь-яка ПР | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Тріпотіння передсердь | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| Загальні розлади та реакції в місці введення | | | | |
| Будь-яка ПР | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Біль у грудях | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кістки та поліпи) | | | | |
| Будь-яка ПР | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Лімфома Беркітта | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Порушення з боку нервової системи | | | | |
| Будь-яка ПР | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Головний біль | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння | | | | |
| Будь-яка ПР | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Тромбоемболія легеневої артерії | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |

Смерть

На момент проведення аналізу на 144-му тижні в цьому дослідженні не було зафіксовано жодного летального випадку.

Підозра на підвищену чутливість до абакавіру

На момент проведення цього аналізу в цьому дослідженні не повідомлялося про підозрювані реакції гіперчутливості до абакавіру.

Результати лабораторних і клінічних досліджень

Лабораторні показники клінічної хімії, що становлять особливий інтерес, були визначені до початку дослідження як такі, що мають конкретне клінічне значення для дослідження (ALT, аспаратамінотрансфераза [AST], креатинкіназа, креатинін, загальний білірубін і загальний вміст нейтрофілів). Рівень лабораторних відхилень будь-якого рівня за спеціальними інтересами становив 53% у суб'єктів САВ. Це було зумовлено вищою частотою аномалій 1-го та 2-го ступенів. Підвищення рівня ALT, AST і креатинкінази від 1 до 4 ступеня відбувалося з частотою 17%, 17% і 19% відповідно.

Таблиця 12 Зведені дані щодо максимального підтримуючого лікування надзвичайних лабораторних токсичностей Параметри, що становлять особливий інтерес (населення, що підтримується в безпечному стані)

| | САВ 10 мг N = 52 n (%) | САВ 30 мг N = 53 n (%) | САВ 60 мг N = 55 n (%) | САВ Проміжний підсумок N = 160 n (%) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| ВСІ ПАРАМЕТРИ | | | | |
| 1 - 4 ступені | 27(52) | 24 (45) | 33 (60) | 84 (53) |
| 2 - 4 ступені | 10(19) | 13 (25) | 14 (25) | 37 (23) |
| 3 - 4 ступені | 7(13) | 6 (11) | 4 (7) | 17 (11) |
| 1 ступінь | 17(33) | 11 (21) | 19(35) | 47 (29) |
| 2 ступінь | 3(6) | 7 (13) | 10 (18) | 20 (13) |
| 3 ступінь | 3(6) | 2 (4) | 1 (2) | 6 (4) |
| 4 ступінь | 4(8) | 4 (8) | 3 (5) | 11 (7) |
| Аланінамінотрансфераза (МО/л) | | | | |
| 1 - 4 ступені | 7(13) | 12 (23) | 8 (15) | 27 (17) |
| 2 - 4 ступені | 2(4) | 4 (8) | 1 (2) | 7 (4) |
| 3 - 4 ступені | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| 1 ступінь | 5(10) | 8 (15) | 7 (13) | 20 (13) |
| 2 ступінь | 2(4) | 3 (6) | 1 (2) | 6 (4) |
| 3 ступінь | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 ступінь | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |
| Аспартатамінотрансфераза (МО/л) | | | | |
| 1 - 4 ступені | 7(13) | 12 (23) | 3 (15) | 27 (17) |
| 2 - 4 ступені | 4(8) | 6 (11) | 3 (5) | 13 (8) |
| 3 - 4 ступені | 1(2) | 1 (2) | 0 | 2(1) |
| 1 ступінь | 3(6) | 6 (11) | 5 (9) | 14 (9) |
| 2 ступінь | 3(6) | 5 (9) | 3 (5) | 11 (7) |
| 3 ступінь | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| 4 ступінь | 0 | 1(2) | 0 | 1(<1) |

| Креатинкіназа (МО/л) | | | | |
|--|--------|-------|---------|---------|
| 1 - 4 ступені | 11(21) | 6(11) | 14 (25) | 31 (19) |
| 2 - 4 ступені | 5(10) | 5 (9) | 7 (13) | 17 (11) |
| 3 - 4 ступені | 5(10) | 4 (8) | 3 (5) | 12 (8) |
| 1 ступінь | 6(12) | 1 (2) | 7 (13) | 14 (9) |
| 2 ступінь | 0 | 1(2) | 4 (7) | 5 (3) |
| 3 ступінь | 2(4) | 2 (4) | 2 (4) | 6 (4) |
| 4 ступінь | 3(6) | 2 (4) | 1 (2) | 6 (4) |
| Креатинін (ммоль/л) | | | | |
| 1 - 4 ступені | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| 2 - 4 ступені | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 - 4 ступені | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 ступінь | 0 | 0 | 1(2) | 1(<1) |
| 2 ступінь | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 ступінь | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 ступінь | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Загальний білірубін (мкмоль/л) | | | | |
| 1 - 4 ступені | 7(13) | 3 (6) | 8 (15) | 18 (11) |
| 2 - 4 ступені | 1(2) | 2 (4) | 2 (4) | 5 (3) |
| 3 - 4 ступені | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 ступінь | 6(12) | 1 (2) | 6 (11) | 13 (8) |
| 2 ступінь | 1(2) | 2 (4) | 2 (4) | 5 (3) |
| 3 ступінь | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 ступінь | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Загальна кількість нейтрофілів (Загальний ANC - Загальний абсолютний вміст нейтрофілів) (Г/л) | | | | |
| 1 - 4 ступені | 6(12) | 5 (9) | 8 (15) | 19 (12) |
| 2 - 4 ступені | 2(4) | 2 (4) | 4 (7) | 8 (5) |
| 3 - 4 ступені | 2(4) | 1 (2) | 1 (2) | 4 (3) |
| 1 ступінь | 4(8) | 3 (6) | 4 (7) | 11 (7) |
| 2 ступінь | 0 | 1(2) | 3 (5) | 4 (3) |
| 3 ступінь | 1(2) | 0 | 0 | 1(<1) |
| 4 ступінь | 1(2) | 1 (2) | 1 (2) | 3 (2) |

Примітка: Ліпідні показники узагальнені лише на даних натще.

Примітка: У цій таблиці наведено максимальну оцінку, отриману під час фази підтримуючого лікування, яка була вищою за оцінку, отриману учасниками на початку фази підтримуючого лікування на 24-му тижні.

Аналіз сечі

Не було виявлено клінічно значущих тенденцій у результатах аналізів сечі між групами CAB та EFV або між групами дозування CAB.

Електрокардіограми (ЕКГ)

ЕКГ збирали на початковому етапі, в 1-й день та на 2-й, 4-й, 12-й, 24-й, 26-й, 28-й, 36-й, 48-й, 60-й, 72-й, 84-й, 96-й, 108-й, 120-й, 132-й і 144-й тижні.

Більшість учасників мали зміни від базового рівня в QTcB або QTcF ≤ 30 мсек. Чотири пацієнти з САВ мали ізольовану ЕКГ під час дослідження зі зміною QTcB або QTcF від базового рівня >60 мсек. Жодна зі спостережуваних змін QTc не була згодом підтверджена потрійною ЕКГ, і жоден пацієнт не припинив лікування внаслідок зміни інтервалу QTc.

Таблиця 13 Зведена інформація про зміни порівняно з початковим рівнем у значеннях QTc (безпечна популяція)

| | САВ 10 мг N = 60 n (%) | САВ 30 мг N = 60 n (%) | САВ 60 мг N = 61 n (%) | САВ Проміжний підсумок N = 181 n (%) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Максимальна зміна QTcB на початку лікування (мсек) | | | | |
| n | 42 | 50 | 44 | 136 |
| <30 | 30 (71) | 34 (68) | 31 (70) | 95 (70) |
| >30 до <60 | 10(24) | 15 (30) | 12 (27) | 37 (27) |
| >60 | 2(5) | 1 (2) | 1 (2) | 4 (3) |
| Максимальна зміна QTcF на початку лікування (мсек) | | | | |
| N | 42 | 50 | 44 | 136 |
| <30 | 37 (88) | 41 (82) | 32 (73) | 110(81) |
| >30 до ≤ 50 | 3(7) | 8 (16) | 11 (25) | 22 (16) |
| >60 | 2(5) | 1 (2) | 1 (2) | 4 (3) |

Життєво-важливі показники

Життєво важливі показники оцінювали на 1-й день, 2-й, 4-й, 12-й, 24-й, 26-й, 28-й, 36-й, 48-й, 60-й, 72-й, 84-й, 96-й, 108-й, 120-й, 132-й і 144-й тижні. У жодній з груп лікування не було виявлено значущих закономірностей у змінах життєво важливих показників.

Вагітність

До цього аналізу вагітність не наступала.

22. Висновок (заключення)

- У популяції ІТТ-МЕ препарат САВ плюс RPV продемонстрував стійку вірусологічну супресію протягом 144 тижнів лікування. У пацієнтів, які увійшли у фазу відкритого дослідження та перейшли

| | |
|--|--|
| | <p>на пероральний прийом CAB 30 мг, вірусологічне пригнічення продовжувало зберігатися, з невеликою кількістю невірусологічних відмов від лікування або вірусологічних невдач.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом CAB + RPV добре переносився, лише деякі ПР призводили до синдрому відміни, не пов'язаного з прийомом препарату. • Ці дані підтверджують вибір CAB 30 мг + RPV 25 мг для подальшого використання для підтримки терапії тривалої дії (LA) в якості пероральної стартової та/або проміжної терапії. • Результати продовжують підтримувати оцінку повністю ін'єкційних схем CAB LA + RPV LA в якості підтримуючої терапії. |
| 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 - 25
Study ID-200056 (LATTE-2)

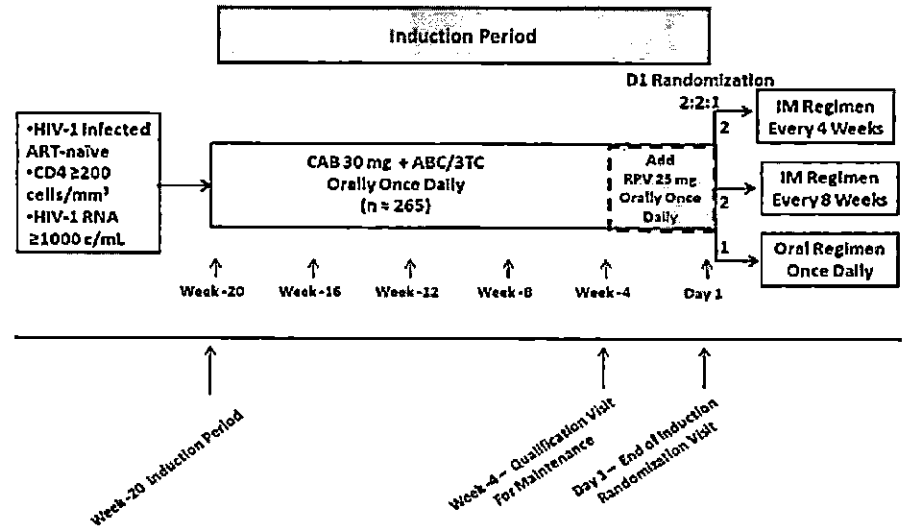
| | |
|---|--|
| 1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available) | APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml |
| 2. Applicant | ViiV Healthcare UK Limited |
| 3. Manufacturer | <p>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product) 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>A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For the Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects – Week 256, Study 200056.</p> <p>Other interim reports associated with this study are listed below,</p> <p>200056 Week 32 report: (GSK Document Number 2015N246053_00) 200056 Week 48 report: (GSK Document Number 2016N273084_00) 200056 Week 96 report: (GSK Document Number 2017N337118_00) 200056 Week 128 report: (GSK Document Number 2018N360914_00) 200056 Week 160 report: (GSK Document Number 2018N380094_00) 200056 CSF Substudy report: (GSK Document Number 2018N367168_00)</p> |

| | |
|---|---|
| 6. Phase of clinical trial | Phase 2b |
| 7. Period of clinical trial | from [28April2014] – [05December2019] |
| 8. Countries, where clinical trial has been conducted | USA, Canada, Spain, France, Germany |
| 9. Number of trial subjects | planned: 265 actual: 309 |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluated the proportion of subjects with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Ribonucleic acid (RNA) <50 c/mL at Maintenance Week 32 based on intent to treat-maintenance exposed (ITT-ME) population using the Missing, Switch, or Discontinuation = Failure (MSDF) algorithm. • Evaluated the proportion of subjects with protocol-defined virologic failures over time. • Evaluated the incidence and severity of adverse events (AEs) and laboratory abnormalities over time. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluated the antiviral activity, tolerability, and safety of CAB 30 mg plus ABC/3TC orally once daily through the Induction and Maintenance Periods. • Evaluated the efficacy, tolerability, and safety of CAB LA 400 mg IM plus RPV LA 600 mg IM every 4 weeks and CAB LA 600 mg IM plus RPV LA 900 mg every 8 weeks, relative to CAB 30 mg plus ABC/3TC orally once daily, through Week 96 of the Maintenance Period. • Characterized CAB LA and RPV LA Pharmacokinetics (PK) and explored PK-Pharmacodynamic (PD) relationships. • Assessed the development of viral resistance in subjects with protocol-defined virologic failure (PDVF). • Explored the effect of various demographic baseline characteristics |

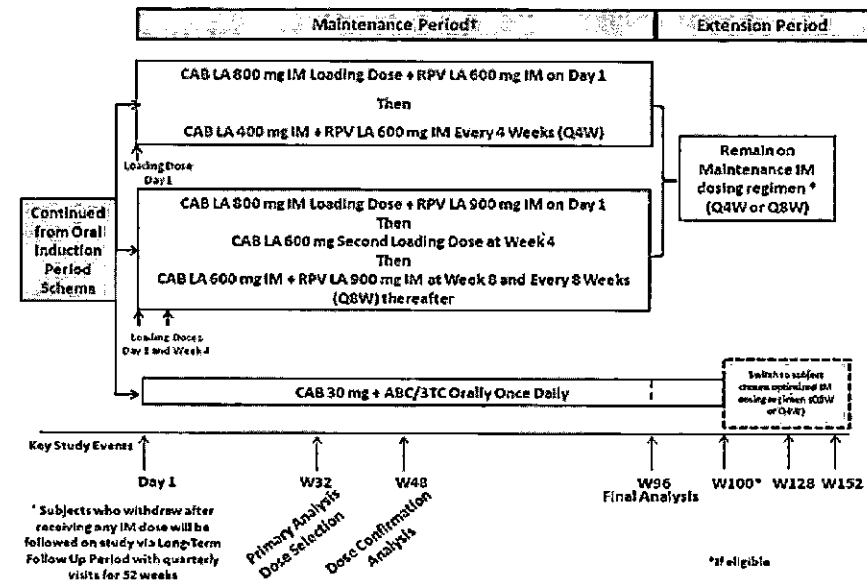
| | |
|---------------------------|--|
| | <p>and adherence on virologic response to CAB and RPV over time.</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluated the treatment satisfaction for subjects on the long-acting injectable regimens compared with those on the oral regimen through Week 96 of the Maintenance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

Figure 1 Study Schematic

Induction Period



Maintenance and Extension Period



12. Main inclusion criteria

- Male or female subjects who were at least 18 years old and were HIV-1 positive (HIV-1 RNA ≥ 1000 copies/milliliter [c/mL]).
- Women of childbearing potential were enrolled if they agreed to use adequate contraception for the life of the study and at least 52 weeks after withdrawal from an IM regimen.
- Cluster of differentiation 4+ (CD4+) cell count ≥ 200 cells/mm³ (or higher as local guidelines dictate).
- Antiretroviral therapy naive (no more than 10 days of prior therapy with any antiretroviral agent following a diagnosis of HIV-1 infection. Any previous exposure to an HIV integrase inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI] was

| | exclusionary). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|------------------------|---------------|-----|--------------------------------------|--|--------|--|---|-----|--------------------------------------|--------------------|--------|--|--------------------------|---------|--|--|--|--|
| 13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1039 272 1288 300">Investigational Product</th> <th data-bbox="1299 272 1697 300">Strength and Packaging</th> <th data-bbox="1704 272 1966 300">Batch Numbers</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1039 300 1288 421">CAB</td> <td data-bbox="1299 300 1697 421">30 mg tablets; 34 tablets per bottle</td> <td data-bbox="1704 300 1966 421">132379467 142380101 142382219 142384489</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 421 1288 542">CAB LA</td> <td data-bbox="1299 421 1697 542">200 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial</td> <td data-bbox="1704 421 1966 542">142380750 142381404 142383996 142384888 142387406</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 542 1288 596">RPV</td> <td data-bbox="1299 542 1697 596">25 mg tablets; 30 tablets per bottle</td> <td data-bbox="1704 542 1966 596">DCL5401 FCL6400</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 596 1288 651">RPV LA</td> <td data-bbox="1299 596 1697 651">300 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial</td> <td data-bbox="1704 596 1966 651">13J21/G001 14D22/G001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1039 651 1288 938">ABC/3TC</td> <td data-bbox="1299 651 1697 938">600 mg ABC/300 mg 3TC FDC tablets; 30 tablets per bottle</td> <td data-bbox="1704 651 1966 938">R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791</td> </tr> </tbody> </table> | Investigational Product | Strength and Packaging | Batch Numbers | CAB | 30 mg tablets; 34 tablets per bottle | 132379467 142380101 142382219 142384489 | CAB LA | 200 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial | 142380750 142381404 142383996 142384888 142387406 | RPV | 25 mg tablets; 30 tablets per bottle | DCL5401 FCL6400 | RPV LA | 300 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial | 13J21/G001 14D22/G001 | ABC/3TC | 600 mg ABC/300 mg 3TC FDC tablets; 30 tablets per bottle | R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791 | | |
| Investigational Product | Strength and Packaging | Batch Numbers | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAB | 30 mg tablets; 34 tablets per bottle | 132379467 142380101 142382219 142384489 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAB LA | 200 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial | 142380750 142381404 142383996 142384888 142387406 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RPV | 25 mg tablets; 30 tablets per bottle | DCL5401 FCL6400 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RPV LA | 300 mg/mL injectable suspension; 2 mL per vial | 13J21/G001 14D22/G001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ABC/3TC | 600 mg ABC/300 mg 3TC FDC tablets; 30 tablets per bottle | R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14. Reference product, dose, mode of administration and strength | NA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15. Concomitant therapy | <p>Permitted medications:</p> <p>Concomitant medications (prescription and non-prescription) were administered only as medically necessary during the study. Subjects were advised to notify their Investigator of any current or proposed concomitant medication, whether prescribed or over-the counter, because of the potential for interactions between such treatments and the study medications.</p> <p>Chemoprophylaxis for HIV-associated conditions was encouraged, if appropriate, at the discretion of the subject and their physician. All</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

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

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

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

Concurrent administration of multivitamins was acceptable.

16. Criteria for evaluation efficacy/PK

Primary:

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

Secondary:

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

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

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

To claim positive outcome, the following hypotheses were tested:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| | |
|--|--|
| | <p>Comparability between the Q8W and Q4W response rates was also assessed using a Bayesian Probability model. This analysis assumed a non-informative Beta (1,1) prior distribution for each IM regimen response rate. The posterior probability that the absolute treatment difference was less than 10% was calculated. A posterior probability >90% was pre-specified as the weight of statistical evidence necessary to conclude that the 2 IM dosing regimens are equivalent in terms of maintenance of virologic suppression.</p> <p>An Independent Data Monitoring Committee (IDMC) reviewed interim analysis results at Day 1 (all subjects completing the Induction Period) and Week 24 (~50% of subjects completing Week 24 of the Maintenance Period). All available data was included in the interim analyses, including data beyond the designated time point except for the Day 1 analysis, which only included data from the Induction Period. The purpose of these planned analyses was to evaluate the efficacy, safety, and tolerability at early time points in the study, with the possibility to discontinue a suboptimal regimen before all subjects transitioned to the Maintenance Period of the study. The sponsor was blinded to the Week 24 interim analysis. Continuous monitoring of PDVF was also performed.</p> <p>This interim analysis schedule did not require an adjustment for multiplicity since there was no possibility of a false-positive finding at any of the interim analyses conducted before Week 32, and since the Week 48 and 96 analyses were used to further characterize the long-term safety and efficacy profile of CAB. As no hypothesis was tested for rejection during the constant monitoring of virologic response, no adjustment for multiplicity was performed.</p> |
| 19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.) | Summary of Demographic Characteristics (ITT-E population) |

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

20. Efficacy/PK results

Efficacy results:

Study Outcomes Based on Snapshot Algorithm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CD4+ Cell Count Change from Baseline

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

(Table 9 and Table 10).

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

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

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

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

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

IQR= Interquartile Range; SD = Standard Deviation

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

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

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

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

21. Safety results

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

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

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

Serious and Other Significant Adverse Events

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

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

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

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

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

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

An overall summary of Extension Period SAEs for the optimized IM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*1 subject reported a drug-related SAE

**1 subject reported a fatal SAE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Drug-related AEs leading to subject withdrawal

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

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

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

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

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

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

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

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

Injection Site Reactions (ISRs)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Clinical chemistry

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

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

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

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

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

LDL= Low-density lipoprotein

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

Q8W group and 1 subject in the optimized Q4W group.

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

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

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

Hematology

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

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

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

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

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

Urinalysis

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

Electrocardiograms

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

QTc Intervals

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

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

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

Vital Signs

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

22. Conclusion (summary)

Efficacy:

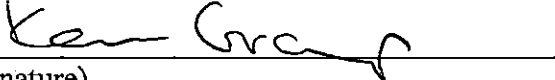
- Both IM dosing regimens (Q8W and Q4W) of CAB LA + RPV LA continued to demonstrate strong antiviral activity through 256 weeks of treatment in virologically suppressed subjects.
- At Week 256, subjects randomized to receive injectable dosing at Day 1, maintained virologic suppression (81% of the subjects;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

Safety:

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

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

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

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

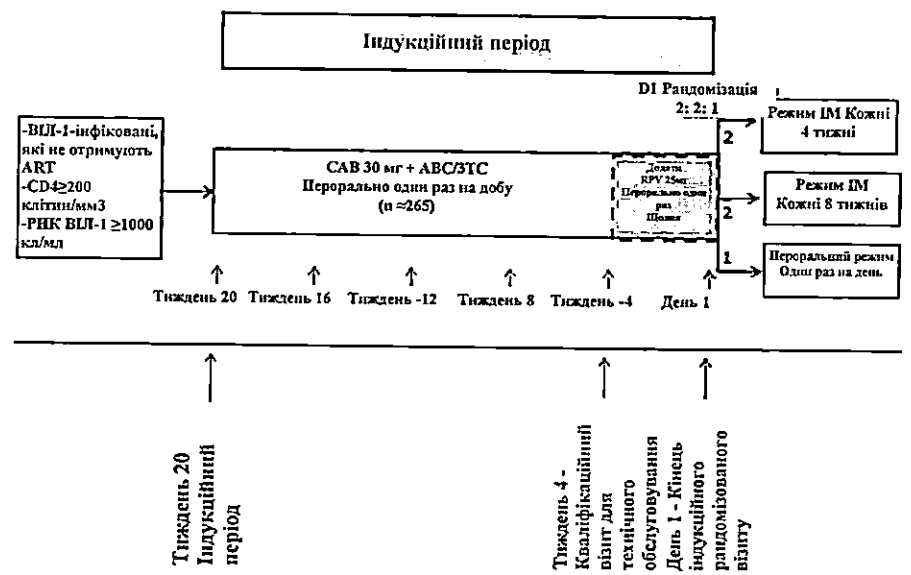
| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл |
| 2. Заявник | ВііВ Хелскер ЮК Лімітед |
| 3. Виробник | <p>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту) 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>Дослідження фази ІІb з оцінки внутрішньом'язової схеми тривалої дії GSK1265744 плюс TMC278 для підтримання вірусологічної супресії після індукції вірусологічної супресії пероральною схемою GSK1265744 плюс абакавір/ламівудин у ВІЛ-1-інфікованих дорослих суб'єктів, які не отримують антиретровірусну терапію - тиждень 256, дослідження 200056.</p> <p>Інші проміжні звіти, пов'язані з цим дослідженням, перераховані нижче, 200056 Звіт за 32 тиждень: (Номер документа GSK 2015N246053_00) 200056 Звіт за 48 тиждень: (Номер документа GSK 2016N273084_00) 200056 Звіт за 96 тиждень: (Номер документа GSK 2017N337118_00) 200056 Звіт за тиждень 128: (Номер документа GSK 2018N360914_00) 200056 Звіт за 160 тиждень: (Номер документа GSK 2018N380094_00) 200056 Звіт про додаткове дослідження CSF: (Номер документа GSK</p> |

| | |
|---|--|
| | 2018N367168_00) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2b |
| 7. Період клінічного випробування | з [28 квітня 2014] – [05 грудня 2019] |
| 8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування | США, Канада, Іспанія, Франція, Німеччина |
| 9. Кількість досліджуваних | заплановано: 265 фактична кількість суб'єктів дослідження: 309 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінювали частку пацієнтів з рівнем рибонуклеїнової кислоти (РНК) вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) <50 кл/мл на 32-му тижні підтримувальної терапії, виходячи з наміру лікуватись (ІТТ-МЕ), використовуючи алгоритм Missing, Switch, or Discontinuing = Failure (MSDF). • Оцінювали частку суб'єктів з визначеними протоколом вірусологічними невдачами з плином часу. • Оцінювали частоту та тяжкість побічних реакцій (ПР) і лабораторних відхилень з плином часу. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінювали протівірусну активність, переносимість та безпеку препарату САВ 30 мг плюс АВС/ЗТС перорально один раз на добу протягом індукційного та підтримуючого періодів. • Оцінювали ефективність, переносимість та безпеку САВ LA 400 мг внутрішньовенно плюс РРV LA 600 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні та САВ LA 600 мг внутрішньовенно плюс РРV LA 900 мг кожні 8 тижнів порівняно з САВ 30 мг плюс АВС/ЗТС перорально один раз на день до 96 тижня підтримуючого періоду. • Охарактеризовано фармакокінетику (РК) САВ LA та РРV LA та досліджено взаємозв'язок між РК та фармакодинамікою (РD). • Оцінювали розвиток вірусної резистентності у суб'єктів з визначеною протоколом вірусологічною невдачею (РDVF). • Досліджено вплив різних демографічних базових характеристик та прихильності до лікування на вірусологічну відповідь на САВ та РРV з |

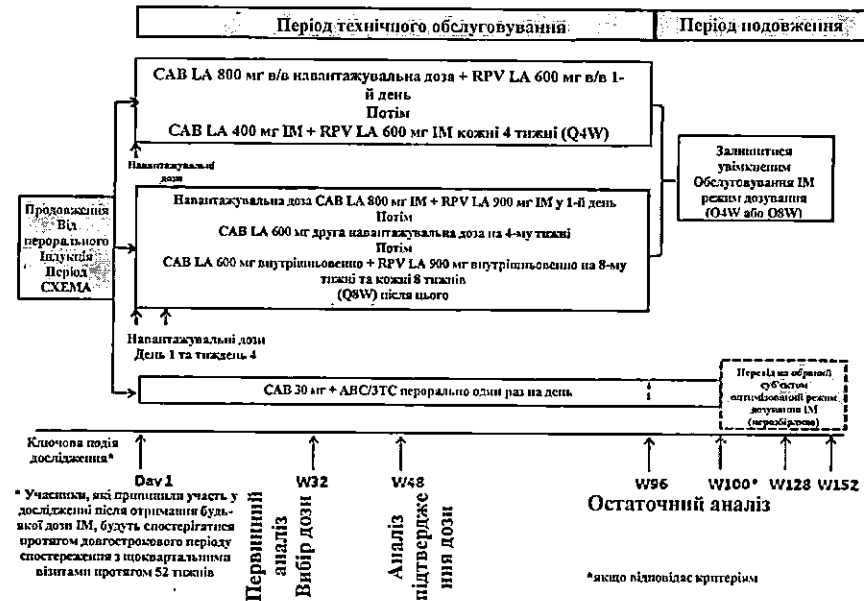
| | |
|---|---|
| | <p>плином часу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінювали задоволеність лікуванням пацієнтів, які приймали ін'єкційні схеми тривалої дії, порівняно з пацієнтами, які приймали пероральні схеми, до 96-го тижня підтримуючого періоду. • Оцінювали зміну задоволеності лікуванням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

Рисунок 1 Схема дослідження

Індукційний період



Період обслуговування та продовження



12. Основні критерії включення

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

| | зворотної транскриптази [NNRTI] виключався). | | |
|---|--|--|--|
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <u>Досліджуваний продукт</u> | <u>Міцність та упаковка</u> | <u>Номери серій</u> |
| | CAB | Таблетки по 30 мг, по 34 таблетки у флаконі | 132379467 142380101 142382219 142384489 |
| | CAB LA | 200 мг/мл суспензії для ін'єкцій; по 2 мл у флаконі | 142380750 142381404 142383996 142384888 142387406 |
| | RPV | Таблетки по 25 мг, по 30 таблетки у флаконі | DCL5401 FCL6400 |
| | RPV LA | 300 мг/мл суспензії для ін'єкцій; по 2 мл у флаконі | 13J21 / G001 14D22/G001 |
| | ABC/3TC | 600 мг ABC/300 мг 3TC FDC таблетки; по 30 таблеток у флаконі | R642020 R642019 R642016 R667894 R668770 R667907 R667906 R688541 R695615 R695593 R695614 R696791 |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | НД | | |
| 15. Супутня терапія | <p>Дозволені препарати:</p> <p>Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні) призначалися тільки за медичними показаннями під час дослідження. Суб'єктам було рекомендовано повідомляти дослідника про будь-які поточні або запропоновані супутні ліки, як рецептурні, так і безрецептурні, через потенційну можливість взаємодії між такими препаратами та досліджуваними лікарськими засобами.</p> <p>Заохочувалася хіміопрофілактика ВІЛ-асоційованих станів, якщо це було доцільно, на розсуд суб'єкта та його лікаря. Всі супутні ліки, препарати</p> | | |

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

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

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

Щоб стверджувати про позитивний результат, було перевірено такі гіпотези:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Популяція осіб, які отримували лікування за протоколом (PP-ME),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Демографічна характеристика | Пероральні САВ 30 мг N=309 |
|--|----------------------------------|
| Вік (років): | |
| Сер. знач. | 36,6 |
| Стандартне відхилення (SD) | 10,39 |
| Медіана | 35,0 |
| хвилин | 19 |
| Максимум | 64 |
| Стать, n (%) | |
| Жіноча | 27(9) |
| Чоловіча | 282 (91) |
| Етнічна приналежність, n (%) | |
| Латиноамериканці/ латиноамериканці | 51(17) |
| Не іспаномовні/ латиноамериканці | 258(83) |
| Раса, n (%) | |
| Європеїдна раса | 246 (80) |
| Афро-американського/африканського походження | 46(15) |
| Американські індіанці або представники корінного населення Аляски | 10(3) |
| Азіатська раса | 4(1) |
| Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану | 1(<1) |
| Афро-американського/африканського походження та Білошкірі | 2(<1) |

20. Результати ефективності

Результати ефективності:

Результати дослідження на основі алгоритму знімків

На 256-му тижні 88% (група Q8W IM) та 74% (група Q4W IM) пацієнтів, рандомізованих для отримання ін'єкційних доз, зберігали вірусологічну супресію (РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл). Частка пацієнтів без вірусологічних даних на 256-му тижні була вищою в групі Q4W IM (26%) порівняно з групою Q8W IM (9%), що пояснюється припиненням лікування через ПР/смерть та інші невірусологічні причини (відхилення від протоколу, відмова пацієнта від лікування, втрата для подальшого спостереження, рішення лікаря) (Таблиця 5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Зміна кількості CD4+ клітин порівняно з вихідним рівнем

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

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

| CD4+ Зміна від Початкова лінія, клітини/мм3 | Q8W IM N = 115 | Q4W IM N = 115 | Загалом IM N = 230 |
|---|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Початковий рівень/тиждень -20 | n=115 | n=115 | n=230 |
| Середнє значення (SD) | 486,6(184,44) | 503,9 (187,86) | 495,2 (185,95) |
| Серединне значення (IQR) | 449,0(343,0; 618,0) | 499,0 (359,0; 624,0) | 476,5(350,0; 619,0) |
| День 1 | n=115 | n=115 | n=230 |
| Середнє значення (SD) | 179,2 (176,06) | 176,4 (204,48) | 177,8(190,39) |
| Серединне значення (IQR) | 162,0 (640,271. 0) | 156,0 (78,0; 270,0) | 160,0 (76,0; 270,0) |
| Тиждень 32 | n=112 | n=108 | n=220 |
| Середнє значення (SD) | 264,4 (247,84) | 263,7 (217,74) | 264,1 (233,02) |
| Серединне значення (IQR) | 226,0 (107,5; 330,0) | 241,5(138,0; 347,5) | 227,5(114,0; 338,0) |
| Тиждень 48 | n=112 | n=104 | n=216 |
| Середнє значення (SD) | 285,8 (232,20) | 266,3 (230,54) | 276,4 (231,07) |
| Серединне значення (IQR) | 248,0 (151,5; 346,5) | 258,0 (132,5; 355,0) | 255,5(144,5; 348,5) |
| Тиждень 96 | n=109 | n=100 | n=209 |
| Середнє значення (SD) | 257,5 (192,25) | 270,6 (210,99) | 263,8 (201,05) |
| Серединне значення (IQR) | 239,0 (111,0; 359,0) | 225,5 (144,5; 393,0) | 231,0(130,0; 371,0) |
| Тиждень 104 | n=104 | n=99 | n=203 |
| Середнє значення (SD) | 276,6 (211,73) | 309,6 (251,51) | 292,7 (231,99) |
| Серединне значення (IQR) | 240,5 (151,0; 368,5) | 290,0(158,0; 419,0) | 264,0(151,0; 392,0) |
| Тиждень 112 | n=106 | n=99 | n=205 |
| Середнє значення (SD) | 262,4 (201,63) | 336,3 (265,03) | 298,1 (236,73) |
| Серединне значення (IQR) | 234,5 (140,0; 364,0) | 298,0 (165,0; 444,0) | 264,0(149,0; 396,0) |
| Тиждень 128 | n=105 | n=99 | n=204 |
| Середнє значення (SD) | 286,4 (212,48) | 297,4 (230,90) | 291,7 (221,13) |
| Серединне значення (IQR) | 249,0 (142,0; 413,0) | 275,0 (93,0; 443,0) | 263,5 (139,5; 432,0) |
| Тиждень 144 | n=106 | n=98 | n=204 |
| Середнє значення (SD) | 273,9 (229,09) | 329,8 (223,90) | 300,7 (227,78) |
| Серединне значення (IQR) | 267,0 (122,0; 398,0) | 305,5 (187,0; 455,0) | 286,5 (146,5; 421,0) |

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

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

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

IQR = інтерквартильний розмах; SD = стандартне відхилення

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

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

| | | | | |
|------------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | Тиждень 160 | n=33 | n=10 | n=43 |
| | Середнє значення (SD) | -17,2(263,57) | 50,2 (193,24) | -1,6 (248,52) |
| | Серединне значення (IQR) | -6,0 (-93,0; 134,0) | -17,5 (-91,0; 125,0) | -6,0 (-93,0; 134,0) |
| | Тиждень 176 | n=33 | n=9 | n=42 |
| | Середнє значення (SD) | -60,6 (249,93) | 99,4 (162,94) | -26,3 (241,56) |
| | Серединне значення (IQR) | -32,0 (-255,0; 156,0) | 79,0 (-3,0; 249,0) | -9,0 (-216,0; 175,0) |
| | Тиждень 192 | n=33 | n=9 | n=42 |
| | Середнє значення (SD) | -22,0 (254,33) | 69,7 (151,82) | -2,4 (237,56) |
| | Серединне значення (IQR) | 18,0 (-208,0; 162,0) | 79,0 (-48,0; 164,0) | 22,0 (-187,0; 164,0) |
| | Тиждень 208 | n=33 | n=9 | n=42 |
| | Середнє значення (SD) | -25,2 (226,02) | 35,3 (221,25) | -12,2 (223,72) |
| | Серединне значення (IQR) | -37,0 (-168,0; 92,0) | 13,0 (-87,0; 66,0) | -24,5 (-136,0; 92,0) |
| | Тиждень 224 | n=32 | n=9 | n=41 |
| | Середнє значення (SD) | -64,1 (244,46) | 84,7 (177,88) | -31,4 (237,76) |
| | Серединне значення (IQR) | -51,0 (-311,0; 100,0) | 33,0 (8,0; 285,0) | 3,0 (-188,0; 106,0) |
| | Тиждень 240 | n=33 | n=9 | n=42 |
| | Середнє значення (SD) | -10,9 (251,07) | 96,4(166,11) | 12,1 (237,85) |
| | Серединне значення (IQR) | -24,0 (-169,0; 89,0) | 55,0 (-47,0; 229,0) | 6,5 (-147,0; 139,0) |
| | Тиждень 256 | n=32 | n=9 | n=41 |
| | Середнє значення (SD) | -14,4 (319,46) | 211,4 (317,58) | 35,2 (328,96) |
| | Серединне значення (IQR) | 29,5 (-109,5; 171,0) | 152,0 (2,0; 219,0) | 43,0 (-64,0; 198,0) |
| | Оптимізовано Q8W IM: GSK744 LA 600 мг + TMC278 LA 900 мг IM кожні 8 тижнів під час продовження | | | |
| | Оптимізовано Q4W IM: GSK744 LA 400 мг + TMC278 LA 600 мг IM кожні 4 тижні під час продовження | | | |
| 21. Результати безпеки | <p>«Пов'язаний з наркотиками» означає оцінку дослідником причинно-наслідкового зв'язку, якщо не вказано інше.</p> <p>У звіті наведено короткий огляд випадків ПР підтримуючого та пролонгованого періодів, зареєстрованих у рандомізованих групах IM. У всіх суб'єктів було щонайменше 1 ПР. Найпоширенішою ПР була біль у місці ін'єкції (98%), а найпоширенішою реакцією, не пов'язаною з місцем ін'єкції (ISR), був назофарингіт (45%). Іншими поширеними ПР, про які повідомлялося більш ніж у 25% суб'єктів, були вузлик у місці ін'єкції (39%), набряк у місці ін'єкції (34%), свербіж у місці ін'єкції (32%), діарея (28%), ущільнення у місці ін'єкції (28%) та тепло у місці ін'єкції (26%).</p> | | | |

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

Серйозні та інші значні побічні реакції

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

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

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

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

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

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

Загальний підсумок СПЯ періоду продовження для оптимізованих груп ІМ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*1 респондент повідомив про пов'язане з наркотиками СПЯ

**1 суб'єкт повідомив про смертельне СПЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Реакції у місці введення (ISR)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клінічна хімія

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

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

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

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

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

LDL= ліпопротеїни низької щільності

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

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

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

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

Повний аналіз крові

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

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

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

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

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

Аналіз сечі

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

Електрокардіограма

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

Інтервали QTc

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

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

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

Життєво-важливі показники

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

22. Висновок (заключення)

Ефективність:

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

Безпека:

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

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

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

| | |
|--|---|
| | <p>призводили до синдрому відміни, траплялися в 1 респондента в кожній групі. В одного пацієнта в оптимізованій групі Q8W IM та в іншого пацієнта в оптимізованій групі Q4W IM були зареєстровані випадки ПР, що призвели до остаточної відміни досліджуваного препарату. Біль у місці ін'єкції був єдиним ПР, що виникав як у рандомізованій, так і в оптимізованій групах IM, який призводив до виходу з дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Більшість ISR були легкого або помірного ступеня тяжкості і вирішувалися в середньому протягом 3 днів у рандомізованих пацієнтів з IM і 2 днів у пацієнтів з оптимізованим IM. З часом кількість повідомлень про ISR зменшилася |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Вице-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p> |

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

Переклад виконав:

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



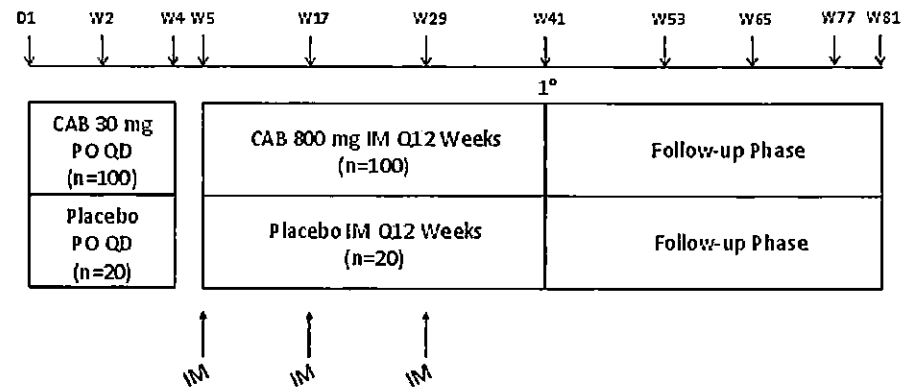
Clinical Trial Report - 26
Study ID-201120 (Éclair)

| | |
|---|---|
| 1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available) | APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml |
| 2. Applicant | ViiV Healthcare UK Limited |
| 3. Manufacturer | <p>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product) 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>A Phase IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ÉCLAIR)– Week 41, Study 201120.</p> <p>Other interim reports associated with this study is listed below, 201120 Week 81 report: (GSK Document Number 2016N269422_00)</p> |
| 6. Phase of clinical trial | Phase 2a |
| 7. Period of clinical trial | from [27March2014] – [15May2015] |
| 8. Countries, where clinical trial has been conducted | USA |
| 9. Number of trial subjects | planned: 120 actual: 127 |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the safety and tolerability of the injectable agent, |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>GSK1265744 (cabotegravir; CAB), long-acting injectable (800 mg dose administered at 3 time points at 12-week intervals) through Week 41 in HIV-uninfected men.</p> <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the pharmacokinetics of CAB following each intramuscular (IM) injection through 41 weeks. • Describe the pharmacokinetics of CAB by age, race, weight, and ethnicity. • Evaluate the safety and tolerability of oral CAB in HIV uninfected men. • Evaluate the acceptability of CAB injections through 41 weeks. • Explore concentration-effect relationships for various safety parameters, if appropriate. |
| <p>11. Clinical trial design</p> | <p>This is a Phase 2a, randomized, multi-site, 2-arm, double-blinded study to evaluate the safety, tolerability, and acceptability of CAB in adult male subjects. After a screening period of up to 30 days, eligible subjects were randomized in a 5:1 ratio to receive CAB or placebo.</p> <p>Arm 1: Daily oral CAB (30 mg tablets) for 4 weeks during the Oral Phase of the study, followed by a 1 week washout period, to assess for safety and tolerability prior to receiving CAB injections. Following safety laboratory assessments from the Oral Phase, subjects entered the Injection Phase and received IM injections of CAB or placebo at 3 time points at 12 week intervals (Week 5, Week 17, and Week 29). The IM injections consisted of 800 mg of CAB or placebo.</p> <p>Arm 2: Daily oral matching placebo and IM injections of placebo (0.9% saline) on the same schedule as Arm 1.</p> <p>Participants in Arm 1 are being followed for 52 weeks following their last injection. Subjects in Arm 2 were followed until all subjects completed</p> |

Week 41 and the database was cleaned, at which time the study was unblinded and placebo subjects were discontinued.

Study Schematic



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

12. Main inclusion criteria

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

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

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

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

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

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

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

| | |
|--|--|
| <p>15. Concomitant therapy</p> | <p>Concomitant medications were defined as prescription and nonprescription medication taken during the period from 30 days before randomization through 30 days after treatment discontinuation or study completion. Concomitant medications were administered only as medically necessary during the study. Subjects were advised to notify their investigator of any current or proposed concomitant medication, whether prescribed or over-the-counter, because of the potential for interactions between such treatments and the study medications.</p> <p>Prescription and nonprescription therapies were permitted except for those listed in Section 4.5.5.2.</p> <p>All concomitant medications taken during the study were recorded in the eCRF. The minimum requirement was that the drug name and the dates of administration were to be recorded.</p> |
| <p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p> | <p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Secondary</p> <p>Plasma CAB area under the concentration-time curve over the dosing interval (AUC[0-τ]), predose (trough) concentration at the end of the dosing interval (C_{τ}), maximum observed concentration (C_{max}), half-life ($t_{1/2}$), and lambda z; plasma CAB AUC(0-τ), C_{τ}, C_{max}, $t_{1/2}$, and lambda z by demographic factors (age, race, weight, and ethnicity). Statistical evaluation of significant concentration effect relationships could also have been explored.</p> |
| <p>17. Criteria for evaluation safety</p> | <p>Primary</p> <p>Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), concurrent medication, required clinical laboratory tests, electrocardiogram (ECG), vital sign assessments, and injection site reactions (ISRs) for the Injection Phase (Week 5 through Week 41).</p> <p>Secondary</p> <p>Safety and tolerability parameters, including adverse events, concurrent</p> |

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

18. Statistical methods

Sample Size and Safety Population:

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

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

Safety Analyses:

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

Pharmacokinetic Analyses:

Individual plasma concentration-time profiles and median/mean profiles were plotted for Pharmacokinetic (PK) Parameter Population. Individual

plasma CAB parameters were generated for each of the 3 quarterly 800 mg IM injections.

Health Outcomes Analyses:

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

Changes in the Planned Analyses:

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

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

at Week 41 or withdrawal visit. GSK/ViiV Healthcare made a decision during the study start-up period that the nature of the above stated secondary analysis could be similarly and effectively captured and analyzed based on health outcome questions. These questions are part of the Study Medication Satisfaction Questionnaires, including the SMSQ (status version; SMSQs), Study Medication Questionnaire (Injection) administered following injections on Weeks 6, 18, and 30, and the SMSQ (current version; SMSQc) administered at Week 18. Data collected from the Study Medication Satisfaction Questionnaires was summarized, and reported as detailed within the RAP.

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

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

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

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

Summary of Demographic Characteristics (Randomized Population):

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

| | | | |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|
| Height (cm) | | | |
| Mean | 175.5 | 176.5 | 176.3 |
| Standard deviation | 8.82 | 6.84 | 7.17 |
| Median | 175 | 176 | 176 |
| Minimum, maximum | 158, 193 | 160, 198 | 158, 198 |
| Weight (kg) | | | |
| Mean | 83.4 | 86.0 | 85.5 |
| Standard deviation | 22.56 | 20.10 | 20.45 |
| Median | 79 | 81 | 80 |
| Minimum, maximum | 48, 132 | 52, 167 | 48, 167 |
| Body mass index (kg/m ²) | | | |
| Mean | 26.8 | 27.5 | 27.4 |
| Standard deviation | 6.00 | 5.52 | 5.58 |
| Median | 25 | 26 | 26 |
| Minimum, maximum | 18, 40 | 18, 48 | 18, 48 |
| HIV Risk Factors, n (%) | | | |
| Homosexual contact | 16 (76) | 90 (85) | 106 (83) |
| Heterosexual contact | 6 (29) | 22 (21) | 28 (22) |
| Occupational exposure | 1 (5) | 2 (2) | 3 (2) |

CAB = cabotegravir

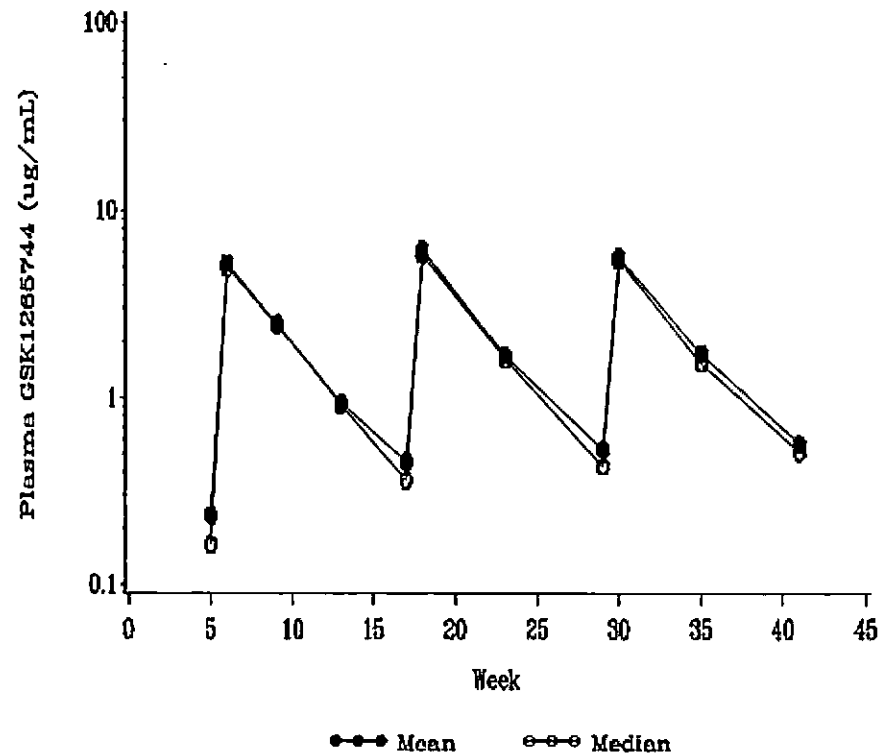
a. For age, the number of subjects were as follows: placebo: n = 21, CAB: n = 105, and total: n = 126.

20. Pharmacokinetic results

Pharmacokinetic results

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

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



CAB = cabotegravir; PK = pharmacokinetic.

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

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

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

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

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

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

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

b. Median (range)

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

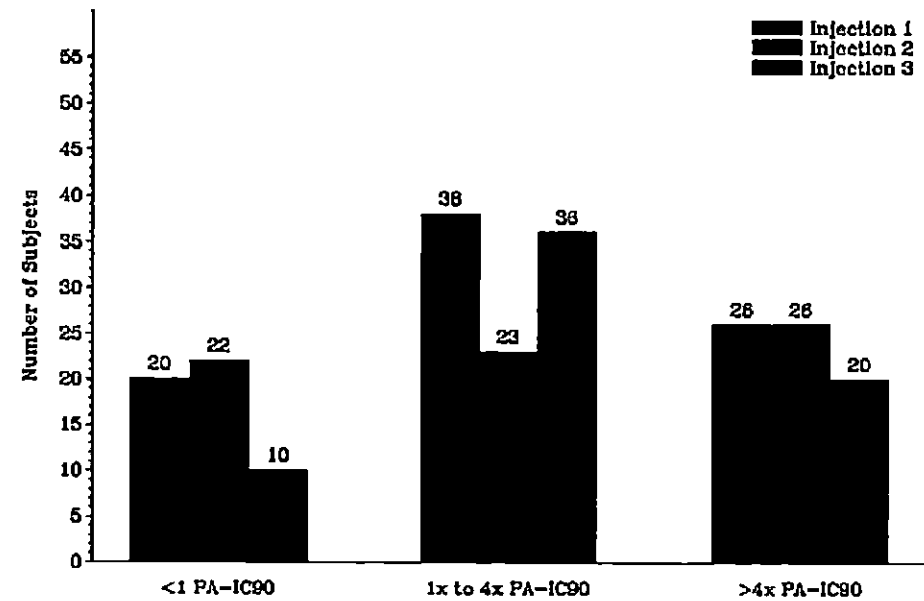
The impact of covariates on CAB parameters was evaluated. First, CAB parameters were summarized by BMI range, either above or below the median BMI. Exposures were higher for the subjects with lower BMI. For example, geometric mean AUC(0- τ) following Injection 1 was 2830 h* μ g/mL for subjects in the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

subjects in the lower 50% of BMI.

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

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

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



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

Health Outcomes Results

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CAB = cabotegravir; CI = confidence interval.

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

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

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

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

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

Injection Phase Overall AEs and Grade 2 through Grade 4 AEs

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

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

Oral Phase Overall AEs and Grade 2 through Grade 4 AEs

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

No SAEs were reported during the Oral Phase.

Other Significant Adverse Events On-treatment

Characteristics of Adverse Events of Headache

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

Abdominal Pain Adverse Events

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

Hypersensitivity Reactions/Skin Rash Adverse Events

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

Injection Site Reaction Adverse Events

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

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

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

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

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

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

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

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

Injection Site Reaction Events of Pain

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

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

Injection Site Reaction Events of Swelling and Bumps

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

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

Adverse Events Leading to Withdrawal From the Study

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

Clinical Laboratory Results

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

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

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

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

Electrocardiogram Results

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

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

Vital Sign Measurement Results

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

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

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

22. Conclusion (summary)

Safety

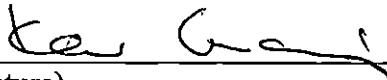
- Oral CAB 30 mg once daily and IM CAB 800 mg Q12 weekly were well tolerated in the Oral and Injection Phases, respectively, with few AEs leading to withdrawal.
- Few subjects developed Grade 2 or higher laboratory abnormalities. Elevations in laboratory parameters of special interest, including ALT,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

Pharmacokinetics

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

Health Outcomes

- SMSQc results demonstrated that following repeat injections,

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

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

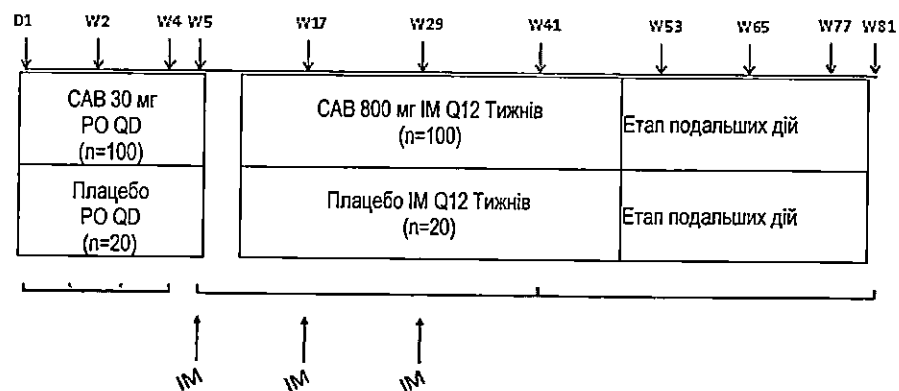
Звіт про клінічне випробування - 26
Випробування ID-201120 (Éclair)

| | |
|---|--|
| 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>Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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>Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту) 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, кодований номер клінічного випробування | <p>Дослідження фази ІІа з оцінки безпеки, переносимості та прийнятності ін'єкцій інгібітору ВІЛ-інтегрази тривалої дії GSK1265744 у неінфікованих ВІЛ чоловіків (ECLAIR) - 41-й тиждень, дослідження 201120.</p> <p>Інші проміжні звіти, пов'язані з цим дослідженням, перераховані нижче, 201120 Звіт за 81 тиждень: (Номер документа GSK 2016N269422_00)</p> |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2а |
| 7. Період клінічного випробування | з [27 березня 2014] – [15 травня 2015] |
| 8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування | США |
| 9. Кількість досліджуваних | заплановано: 120 Фактично: 127 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Первинні: |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість ін'єкційного препарату GSK1265744 (каботегравір; САВ), ін'єкційного препарату пролонгованої дії (доза 800 мг вводиться в 3 точки з інтервалом 12 тижнів) до 41-го тижня у неінфікованих ВІЛ чоловіків. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінювати фармакокінетику САВ після кожної внутрішньом'язової (ІМ) ін'єкції протягом 41 тижня. • Описати фармакокінетику САВ за віком, расою, вагою та етнічною приналежністю. • Оцінити безпеку та переносимість пероральних САВ у неінфікованих ВІЛ чоловіків. • Оцініть прийнятність ін'єкцій САВ через 41 тиждень. • Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки, якщо це доречно. |
| <p>11. Дизайн клінічного випробування</p> | <p>Це рандомізоване, багатоцентрове, 2-рівневе, подвійне сліпе дослідження фази 2а для оцінки безпеки, переносимості та прийнятності САВ у дорослих чоловіків. Після скринінгового періоду тривалістю до 30 днів учасники були рандомізовані у співвідношенні 5: 1 для отримання САВ або плацебо.</p> <p>Група дослідження 1: Щоденний пероральний прийом САВ (таблетки по 30 мг) протягом 4 тижнів під час пероральної фази дослідження з наступним 1 тижневим періодом виведення для оцінки безпеки та переносимості перед початком прийому ін'єкцій САВ. Після лабораторних оцінок безпеки пероральної фази учасники перейшли до ін'єкційної фази та отримали ін'єкції САВ або плацебо в 3 точках з інтервалом у 12 тижнів (5-й тиждень, 17-й тиждень та 29-й тиждень). Ін'єкції ІМ склалися з 800 мг САВ або плацебо.</p> <p>Група дослідження 2: Щоденні пероральні ін'єкції плацебо та внутрішньовенні ін'єкції плацебо (0,9% фізіологічного розчину) за тією ж схемою, що і в Групі дослідження 1.</p> <p>За учасниками дослідження Групі дослідження 1 спостерігають протягом</p> |

52 тижнів після останньої ін'єкції. За учасниками 2-ї Групи дослідження спостерігали до завершення 41-го тижня і очищення бази даних, після чого дослідження було розсліпленим, а учасники, які отримували плацебо, були виведені з нього.

Схема дослідження



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

12. Основні критерії включення

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

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

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

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

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

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

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

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

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

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

Аналіз результатів здоров'я:

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

Зміни в планових аналізах:

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

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

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

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

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

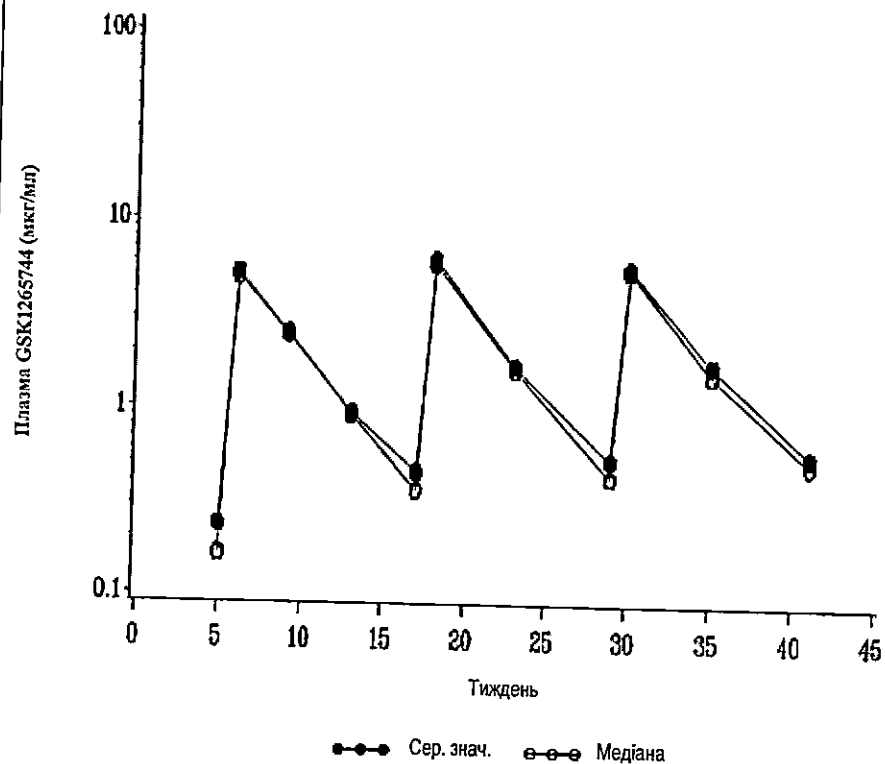
Було підраховано та підсумовано бали SMSQc та SMSQs. На момент завершення роботи над RAP психометричні властивості опитувальників не були оцінені.

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

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

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

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



САВ = каботегравір; РК = фармакокінетичний

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

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

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

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

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

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

a. САВ = каботегравір, CVb% = між суб'єктний коефіцієнт варіації для середнього геометричного значення; NC = не розраховується; Ст: концентрація в кінці інтервалу дозування; оцінюється тільки якщо фактичний час відбору зразків припадає на ±4 дні від запланованого часу відбору зразків (n=84 lnj 1, n=71 lnj 2, n= 66 lnj 3)

b. Медіана (діапазон)

c. Зареєстровано лише для ін'єкції 1, де було зібрано 3 концентрації після піку (n=61)

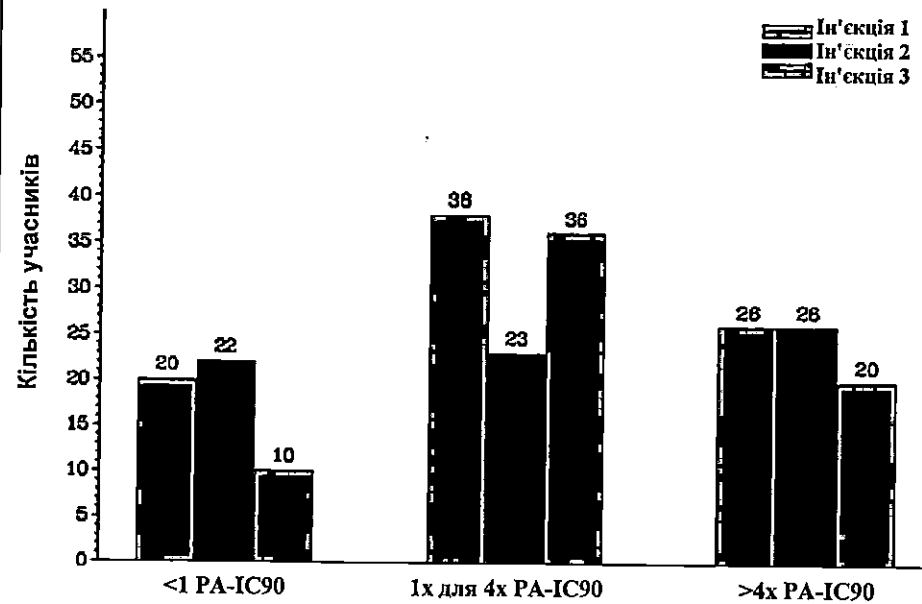
Було оцінено вплив коваріатів на параметри САВ. По-перше, параметри САВ були узагальнені за діапазоном ВМІ: вище або нижче медіанного ВМІ. Експозиція була вищою для суб'єктів з нижчим ВМІ. Наприклад, середнє геометричне значення AUC(0-τ) після ін'єкції 1 становило 2830 год*мкг/мл для суб'єктів з верхніми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

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

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

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

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



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

Результати здоров'я

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

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

21. Результати безпеки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

САВ = каботегравір; CI = довірчий інтервал.

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

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

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

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

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

Загальні ПР фази пагнітання та ПР класів від 2 до 4

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

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

Пероральна фаза - загальні ПР та ПР 2-4 класів

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Під час пероральної фази не повідомлялося про жодні СПЯ.

Інші значні небажані явища під час лікування

Характеристика небажаних явищ головного болю

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

Побічні явища, пов'язані з абдомінальним болем

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

Реакції гіперчутливості/шкірні висипання Побічні явища

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

Побічні реакції у місці введення

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

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

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

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

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

Серед інших симптомів, про які часто повідомляли пацієнти в групі

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

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

Реакція у місці введення ін'єкції Випадки болю

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

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

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

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

Побічні явища, що призводять до виходу з дослідження

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

Результати клінічних лабораторних досліджень

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

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

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

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

Результати електрокардіограми

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

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

Результати вимірювання показників життєдіяльності

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

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

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

22.-Висновок(заключення)

Безпека

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

Фармакокінетика

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

Результати для здоров'я

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

| | |
|--|--|
| | <p>перевагу ін'єкціям IM CAB порівняно з пероральним прийомом щоденних таблетованих препаратів.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Результати SMSQ показали, що задоволеність ін'єкціями IM CAB була стабільною протягом усієї ін'єкційної фази: більшість респондентів були задоволені та готові продовжувати лікування CAB. • Через тиждень після другої ін'єкції пацієнти були загалом більш задоволені застосуванням IM CAB порівняно з пероральним CAB один раз на день за всіма 11 пунктами, включеними в опитувальник SMSQ. |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p>_____</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 - 27
Study ID-201103

| | |
|---|---|
| 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>Manufacturing of Injectable, Primary and secondary packaging, Quality control, Batch release Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT</p> <p>Sterilization (Gamma irradiation of the drug substance and drug product) 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 IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Investigational Injectable HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV-uninfected Men and Women, Study 201103. |
| 6. Phase of clinical trial | Phase 2a |
| 7. Period of clinical trial | from [09February2015] – [13July2018] |
| 8. Countries, where clinical trial has been conducted | Brazil, sub-Saharan African countries, USA |
| 9. Number of trial subjects | planned: 200 actual: 200 |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the safety and tolerability of GSK1265744 (cabotegravir, CAB) long-acting injectable, extended release suspension for |

injection (CAB LA) (800 mg dose administered at 3 time points at 12-week intervals), through Week 41 in HIV uninfected men and women

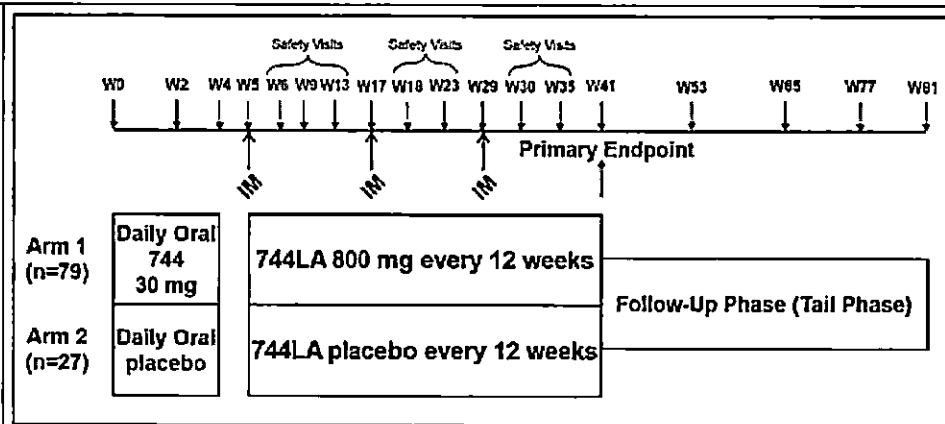
- Evaluate the safety and tolerability of CAB LA (600 mg dose administered at 2 time points at 4-week intervals, followed by 3 time points at 8 week intervals), through Week 41 in HIV-uninfected men and women

Secondary:

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

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

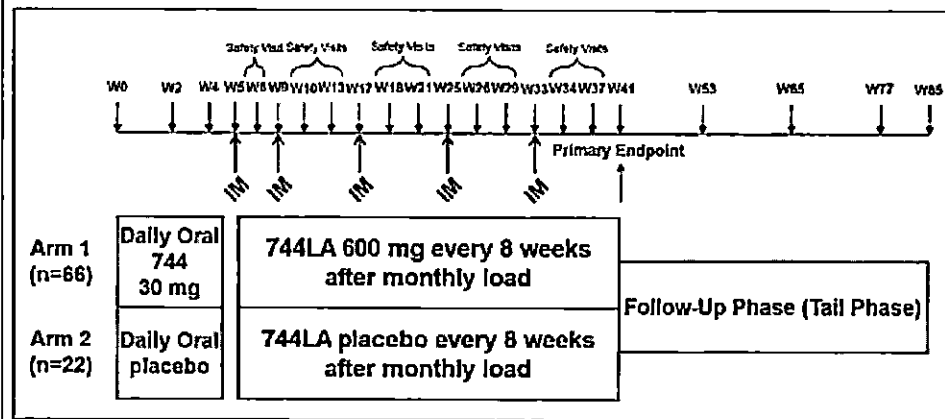
| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>race, ethnicity, weight, body mass index (BMI), and smoking status</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the acceptability of CAB injections • Evaluate the effect of CAB on sexual risk behavior by change from Enrollment over time during the study period • Evaluate HIV incidence and antiretroviral drug resistance in participants who acquired HIV infection during the study • Evaluate the safety, tolerability, and PK of CAB in the subset of women who used a hormone-based contraceptive |
| <p>11. Clinical trial design</p> | <p>This was a Phase 2a, randomized, multi-site, 2-arm, double-blind study of the safety, tolerability, PK, and acceptability of CAB. Eligible participants were enrolled into 2 cohorts, and began an Oral Lead-in (OLI) Phase in which they were randomized to receive daily oral CAB (30 mg tablets) or matching placebo for 4 weeks (to assess safety and tolerability prior to receiving CAB LA), followed by a 1-week Washout Period prior to receiving CAB LA. Following final safety laboratory assessments from the OLI Phase, participants entered the Injection Phase and received IM injections of CAB or placebo at 3 time points at 12-week intervals in Cohort 1, and 5 time points at 4- and 8 week intervals in Cohort 2.</p> <p>All participants received HIV testing with pre- and post-test counseling, in addition to risk reduction counseling and condoms and lubricant.</p> <p>Participants in the active study drug arm were followed for 52 (or 76) weeks (12 or 18 months) after their last injection. Participants in the placebo arm were followed until 52 (or 76) weeks after their last injection or until the last participant in the active study drug arm of Cohort 2 completed their Week 41 visit, whichever came first.</p> <p>Cohort 1 Study Design and Randomization Scheme</p> |



744 = cabotegravir (CAB), W = Week

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

Cohort 2 Study Design and Randomization Scheme



744 = cabotegravir (CAB), W = Week

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

12. Main inclusion criteria

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Summary demographic characteristics for the Safety Population are provided below.

Table: Summary of Demographic Characteristics (Safety Population)

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

20. Efficacy/PK results

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

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

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

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

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

| | |
|--------------------|--|
| | <p>Cohort 1 overall and 13.6 to 241 days in Cohort 2 overall.</p> <p>For Cohort 1, CAB concentrations were non-quantifiable in a majority of male participants at Week 77 (63%), approximately 1 year following Injection 3 (Week 29) and at Week 105 (83%), approximately 1.5 years following Injection 3. In comparison, CAB concentrations were non-quantifiable in 69/83 (83%) at Week 81, 52-weeks following Injection 3 (Week 29) of CAB LA 800 mg Q12W in male participants of the ÉCLAIR study, consistent with faster absorption in that study. CAB concentrations were equally distributed between the ranges of LLOQ to <PA-IC90 (41%) and ≥PA-IC90 (41%) and were non-quantifiable in the minority (18%) of female participants at Week 77; by Week 105, CAB was non-quantifiable in 63% of female Cohort 1 participants.</p> <p>For Cohort 2, there was an approximately even split between participants with quantifiable (47%: 29% LLOQ to <PA-IC90, 18% ≥PA-IC90) and non-quantifiable (53%) CAB concentrations in male participants at Week 77, approximately 1 year following injection 5 at Week 33. CAB concentrations were non-quantifiable in the majority (89%) of males at Week 109, approximately 1.5 years after Injection 5. CAB concentrations were quantifiable in a majority (74%: 34% between LLOQ to <PA-IC90, 40% ≥PA-IC90) and non-quantifiable (26%) of female participants at Week 77. CAB concentrations were non-quantifiable in the majority (58%) of females at Week 109.</p> |
| 21. Safety results | <p><u>Safety</u></p> <p><u>Primary Analysis:</u></p> <p>1) Safety: The primary safety endpoint analyses included Grade 2 or higher clinical AEs (clinical and laboratory abnormalities) since the initial injection to Week 41 among the participants who completed at least 1 injection during the Injection Phase.</p> |

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

| Preferred Term | Overall | | | Cohort 1 | | | Cohort 2 | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|---------|------------------------------------|--|---------|------------------------------------|--|---------|
| | CAB (N=134) n (%) [95% CI] | Placebo (N=43) n (%) [95% CI] | p-value | CAB (N=74) n (%) [95% CI] | Placebo (N=25) n (%) [95% CI] | p-value | CAB (N=60) n (%) [95% CI] | Placebo (N=18) n (%) [95% CI] | p-value |
| Any Grade 2 or Higher AE | 121 (90.3) [84.1, 94.2] | 38 (88.4) [75.5, 94.9] | 0.7729 | 64 (86.5) [79.6, 92.5] | 23 (92.0) [75.0, 97.8] | 0.7250 | 57 (95.0) [86.3, 98.3] | 15 (83.3) [60.8, 94.2] | 0.1319 |
| Creatinine renal clearance decreased | 64 (47.8) [39.5, 56.2] | 21 (48.8) [34.6, 63.2] | >0.9999 | 29 (39.2) [28.9, 50.6] | 14 (56.0) [37.1, 73.3] | 0.1662 | 35 (58.3) [45.7, 69.9] | 7 (38.9) [20.3, 61.4] | 0.1825 |
| Injection site reaction | 51 (38.1) [30.3, 46.5] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | <0.0001 | 25 (33.8) [24.0, 45.1] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | 0.0031 | 26 (43.3) [31.6, 55.9] | 0 [0, 17.6] | 0.0003 |
| Musculoskeletal discomfort | 35 (26.1) [19.4, 34.1] | 6 (14.0) [6.6, 27.3] | 0.1447 | 14 (18.9) [11.6, 29.3] | 4 (16.0) [6.4, 34.7] | >0.9999 | 21 (35.0) [24.2, 47.6] | 2 (11.1) [3.1, 32.8] | 0.0760 |
| Upper respiratory infection | 28 (20.9) [14.9, 28.5] | 9 (20.9) [11.4, 35.2] | >0.9999 | 11 (14.9) [8.5, 24.7] | 3 (12.0) [4.2, 30.0] | >0.9999 | 17 (28.3) [19.5, 40.8] | 6 (33.3) [16.3, 56.3] | 0.7703 |
| Headache | 20 (14.9) [9.9, 21.9] | 4 (9.3) [3.7, 21.5] | 0.4480 | 9 (12.2) [6.5, 21.5] | 3 (12.0) [4.2, 30.0] | >0.9999 | 11 (18.3) [10.6, 29.5] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2764 |
| Hypoglycemia | 15 (11.2) [6.9, 17.6] | 3 (7.0) [2.4, 18.6] | 0.6679 | 9 (12.2) [6.5, 21.5] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | 0.7250 | 6 (10.0) [4.7, 20.1] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | >0.9999 |
| Nasopharyngitis | 15 (11.2) [6.9, 17.6] | 3 (7.0) [2.4, 18.6] | 0.5679 | 4 (5.4) [2.1, 13.1] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | >0.9999 | 11 (18.3) [10.6, 29.5] | 2 (11.1) [3.1, 32.8] | 0.7210 |
| Blood creatinine increased | 13 (9.7) [5.8, 15.5] | 3 (7.0) [2.4, 18.6] | 0.7643 | 7 (9.5) [4.7, 18.3] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | >0.9999 | 6 (10.0) [4.7, 20.1] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | >0.9999 |
| Influenza | 14 (10.4) [6.3, 16.8] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.3636 | 4 (5.4) [2.1, 13.1] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | 0.6406 | 10 (16.7) [9.3, 28.0] | 0 [0, 17.6] | 0.1052 |
| Lipase increased | 10 (7.5) [4.1, 13.2] | 4 (9.3) [3.7, 21.6] | 0.7469 | 4 (5.4) [2.1, 13.1] | 3 (12.0) [4.2, 30.0] | 0.3643 | 6 (10.0) [4.7, 20.1] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | >0.9999 |
| Gastroenteritis | 10 (7.5) [4.1, 13.2] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.7330 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | >0.9999 | 5 (8.3) [3.6, 16.1] | 0 [0, 17.6] | 0.5842 |
| Conjunctivitis | 10 (7.5) [4.1, 13.2] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2997 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | >0.9999 | 5 (8.3) [3.6, 16.1] | 0 [0, 17.6] | 0.5842 |

| Preferred Term | Overall | | | Cohort 1 | | | Cohort 2 | | |
|--|-------------------------------------|--|---------|------------------------------------|--|---------|------------------------------------|--|---------|
| | CAB (N=134) n (%) [95% CI] | Placebo (N=43) n (%) [95% CI] | p-value | CAB (N=74) n (%) [95% CI] | Placebo (N=25) n (%) [95% CI] | p-value | CAB (N=60) n (%) [95% CI] | Placebo (N=18) n (%) [95% CI] | p-value |
| UTI | 10 (7.5) [4.1, 13.2] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2997 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | >0.9999 | 5 (8.3) [3.6, 18.1] | 0 [0, 17.6] | 0.5842 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 5 (3.7) [1.6, 8.4] | 5 (11.6) [5.1, 24.5] | 0.0644 | 3 (4.1) [1.4, 11.3] | 3 (12.0) [4.2, 30.0] | 0.1672 | 2 (3.3) [0.9, 11.4] | 2 (11.1) [3.1, 32.8] | 0.2263 |
| Dermatitis | 8 (6.0) [3.1, 11.3] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | >0.9999 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | >0.9999 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 0 [0, 17.6] | >0.9999 |
| Rash | 9 (6.7) [3.6, 12.3] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4546 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | >0.9999 | 4 (6.7) [2.6, 15.9] | 0 [0, 17.6] | 0.5682 |
| Genital candidiasis | 7 (5.2) [2.6, 10.4] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.6815 | 6 (8.1) [3.8, 16.6] | 0 [0, 13.3] | 0.3325 | 1 (1.7) [0.3, 8.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.4106 |
| Hyperglycemia | 6 (4.5) [2.1, 9.4] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | >0.9999 | 3 (4.1) [1.4, 11.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | >0.9999 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | >0.9999 |
| Sinusitis | 7 (5.2) [2.6, 10.4] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.6815 | 4 (5.4) [2.1, 13.1] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | >0.9999 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 0 [0, 17.6] | >0.9999 |
| Weight decreased | 5 (3.7) [1.6, 8.4] | 3 (7.0) [2.4, 18.6] | 0.4042 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | >0.9999 | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Diarrhea | 5 (3.7) [1.6, 8.4] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.6777 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | 0.4432 | 4 (6.7) [2.6, 15.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | >0.9999 |
| Abdominal pain | 6 (4.5) [2.1, 9.4] | 0 [0, 8.2] | 0.3380 | 3 (4.1) [1.4, 11.3] | 0 [0, 13.3] | 0.5695 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 0 [0, 17.6] | >0.9999 |
| Bilirubin conjugated increased | 6 (4.5) [2.1, 9.4] | 0 [0, 8.2] | 0.3380 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 0 [0, 13.3] | 0.3259 | 1 (1.7) [0.3, 8.9] | 0 [0, 17.6] | >0.9999 |
| Insomnia | 3 (2.2) [0.8, 6.4] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.5962 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | 0.4432 | 2 (3.3) [0.9, 11.4] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.5502 |
| Depression | 1 (0.7) [0.1, 4.1] | 3 (7.0) [2.4, 18.6] | 0.0450 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | 0.4432 | 0 [0, 6.0] | 2 (11.1) [3.1, 32.8] | 0.0509 |

| Preferred Term | Overall | | | Cohort 1 | | | Cohort 2 | | |
|---------------------------|-------------------------------------|--|---------|------------------------------------|--|---------|------------------------------------|--|---------|
| | CAB (N=134) n (%) [95% CI] | Placebo (N=43) n (%) [95% CI] | p-value | CAB (N=74) n (%) [95% CI] | Placebo (N=25) n (%) [95% CI] | p-value | CAB (N=60) n (%) [95% CI] | Placebo (N=18) n (%) [95% CI] | p-value |
| Reflux | 2 (1.5) [0.4, 5.3] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.2486 | 2 (2.7) [0.7, 9.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.5] | >0.9999 | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Bacterial Vaginosis | 1 (0.7) [0.1, 4.1] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4279 | 0 | 0 | - | 1 (1.7) [0.3, 8.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.4106 |
| Elevated blood pressure | 2 (1.5) [0.4, 5.3] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.5685 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 0 [0, 13.3] | >0.9999 | 1 (1.7) [0.3, 8.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.4106 |
| Cervical dysplasia | 0 [0, 2.8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | - | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Cervicitis | 0 [0, 2.8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | - | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| External ear inflammation | 0 [0, 2.8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | - | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Hemoglobin decreased | 1 (0.7) [0.1, 4.1] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4279 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 0 [0, 13.3] | >0.9999 | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Malaria | 0 [0, 2.8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | - | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Otitis media bacterial | 0 [0, 2.8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | - | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Pneumonia bacterial | 0 [0, 2.8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | - | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Skin abscess | 1 (0.7) [0.1, 4.1] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4279 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 0 [0, 13.3] | >0.9999 | 0 [0, 6.0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |

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

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

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

Adverse Events:

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

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

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

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

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

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

Clinical Laboratory Evaluations:

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

Health Outcome

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

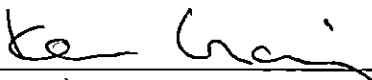
acceptability of injections using the Follow-Up Acceptability Item with a score of 5 or 6 (5=somewhat agree, 6=agree a lot) across both cohorts in the present study.

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

22. Conclusion (summary)

Safety:

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

| | |
|---|--|
| | <p>placebo groups.</p> <p>Health Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A majority of participants receiving CAB rated overall acceptability of injection as high. • SMSQs results indicated that satisfaction with IM CAB injections was consistent for the duration of the Injection Phase with a majority of participants satisfied with CAB treatment. <p>Pharmacokinetics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB 800 mg Q12W did not achieve target trough concentrations in male participants. • CAB LA 600 mg Q8W achieved target trough concentrations in both male and female participants. • Apparent half-life was approximately 6.5 to 7 weeks in males and 8 to 9 weeks in females. • CAB was quantifiable in 11 to 17% of male participants and 37 to 42% of female participants 1.5 years following final injections |
| Applicant (registration certificate holder) | <p></p> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p> |

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

Звіт про клінічне випробування - 27
Випробування ID-201103

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | АПРЕТЮД, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 200 мг/мл |
| 2. Заявник | ВіВ Хелскер ЮК Лімітед |
| 3. Виробник | Виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії 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 Стерилізація (гамма-опромінення АФІ та готового продукту) 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 ІІа з оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики досліджуваного ін'єкційного інгібітору ВІЛ-інтегрази GSK1265744 у неінфікованих ВІЛ чоловіків та жінок, дослідження 201103. |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2а |
| 7. Період клінічного випробування | з [09 лютого 2015] – [13 липня 2018] |
| 8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування | Бразилія, країни Африки на південь від Сахари, США |
| 9. Кількість досліджуваних | заплановано: 200 фактична кількість суб'єктів дослідження: 200 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Первинні: <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744 (каботегравір, САВ) пролонгованої ін'єкційної суспензії для ін'єкцій |

продовженої дії (СAB LA) (доза 800 мг, що вводиться в 3 точки з інтервалом у 12 тижнів) до 41-го тижня у неінфікованих ВІЛ чоловіків та жінок

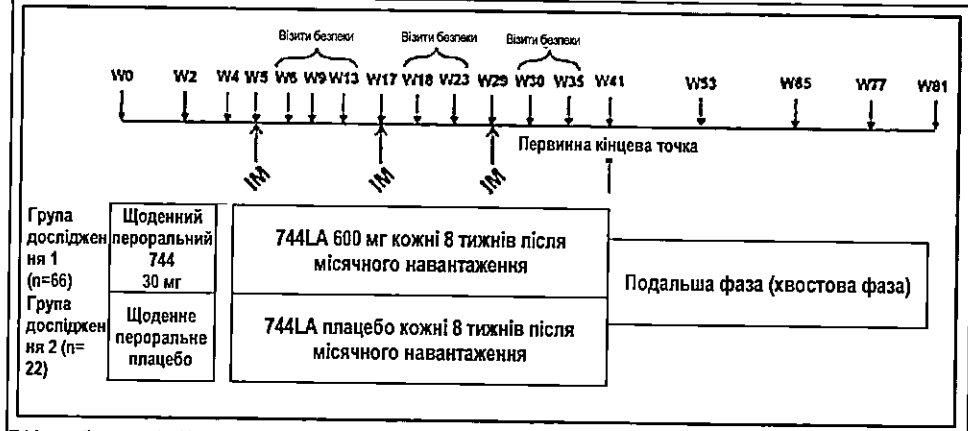
- Оцінити безпеку та переносимість препарату СAB LA (доза 600 мг, що вводиться у 2 точках з інтервалом 4 тижні, а потім у 3 точках з інтервалом 8 тижнів) до 41-го тижня у неінфікованих ВІЛ чоловіків та жінок

Вторинні:

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

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

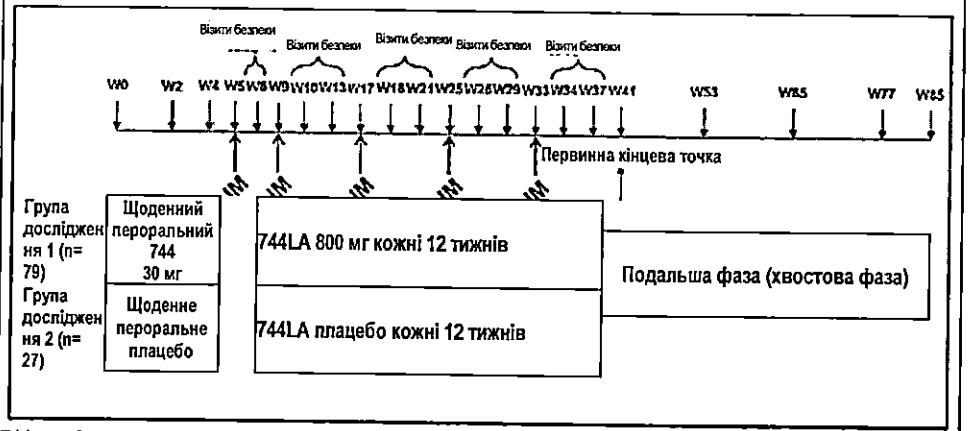
| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Оцініть прийнятність ін'єкцій САВ • Оцінити вплив САВ на ризиковану сексуальну поведінку за змінами, що відбулися з моменту зарахування до програми протягом періоду дослідження • Оцінити рівень захворюваності на ВІЛ та резистентність до антиретровірусних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



744 = каботегравір (CAV), W = тиждень

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

Дизайн дослідження та схема рандомізації когорти 2



744 = каботегравір (CAV), W = тиждень

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

12. Основні критерії включення

Основними критеріями включення до дослідження були чоловіки та жінки

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

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

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

методи, якщо дані були ненормованими.

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

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

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

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

Зведені демографічні характеристики населення безпеки наведені нижче.

Таблиця: Короткі демографічні характеристики (безпечне населення)

| Демографічні характеристики | Загалом | |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|
| | САВ (n=151) | Плацебо (N=48) |
| Вік (років) | | |
| Середнє значення (SD) | 32,8(11,38) | 35,4 (10,96) |
| Медіана | 30,0 | 34,0 |
| Мінімум, максимум | 18,62 | 20,61 |
| Стать, n (%) | | |
| Чоловіки | 51 (33,8) | 16(33,3) |
| Жіноча | 100(66,2) | 32 (66,7) |
| Раса, n (%) | | |
| Латиноамериканська | 36(23,8) | 11 (22,9) |
| Неіспаномовні Азіати | 3(2,0) | 2 (4,2) |
| Неіспаномовні чорношкірі | 64(42,4) | 18 (37,5) |
| Неіспаномовні білошкірі | 42(27,8) | 12 (25,0) |
| Неіспаномовні змішані/інші | 6(4,0) | 5 (10,4) |
| Етнічна приналежність, n (%) | | |
| Іспанці | 36(23,8) | 11 (22,9) |
| Неіспаномовні | 115(76,2) | 37 (77,1) |
| Зріст (см) | | |
| Середнє значення (SD) | 166,2(10,80) | 165,7 (10,53) |
| Медіана | 165,0 | 165,0 |
| Мінімум, максимум | 144 188 | 145198 |
| Вага (кг) | | |
| Середнє значення (SD) | 77,85 (19,936) | 78,68(17,204) |
| Медіана | 74,75 | 74,30 |
| Мінімум, максимум | 41,4, 147,3 | 49,8, 122,3 |
| Індекс маси тіла (кг/м ²) | | |
| Середнє значення (SD) | 28,168(6,7744) | 28,739 (6,3005) |
| Медіана | 26,870 | 26,461 |
| Мінімум, максимум | 16,47,50,37 | 20,46,46,03 |

20. Результати ефективності

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| | Загалом | | | Когорта 1 | | | Когорта 2 | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|------------|------------------------------------|--|------------|------------------------------------|--|------------|
| | SAB (n=134) n (%) [95% CI] | Плацебо (N=43) n (%) [95% CI] | p-значення | SAB (N=74) n (%) [95% CI] | Плацебо (N=25) n (%) [95% CI] | p-значення | SAB (N=60) n (%) [95% CI] | Плацебо (N=18) n (%) [95% CI] | p-значення |
| Загаданий термін | 4.1, 13.2 | 0.4, 12.1 | | 2.9, 14.9 | 0.7, 19.9 | | 3.6, 18.1 | 0.17.6 | |
| УП | 10(7.5) [4.1, 13.2] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2997 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | >0.9999 | 5(8.3) [3.6, 18.1] | 0 [0.17.6] | 0.5842 |
| Креатинфосфокіназа крові підвищена | 5 (3.7) [1.6, 8.4] | 5 (11.6) [5.1, 24.5] | 0.0644 | 3 (4.1) [1.4, 11.3] | 3 (12.0) [4.2, 30.0] | 0.1672 | 2 (3.3) [0.9, 11.4] | 2 (11.1) [3.1, 32.6] | 0.2263 |
| Дерматит | 8(6.0) [3.1, 11.3] | 2(4.7) [1.3, 15.5] | >0.9999 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | >0.9999 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 0 [0.17.6] | >0.9999 |
| Висип | 9(6.7) [3.6, 12.3] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4546 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | >0.9999 | 4(6.7) [2.6, 15.9] | 0 [0.17.6] | 0.5582 |
| Гангліонний кандридо | 7(5.2) [2.6, 10.4] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.6815 | 6(8.1) [3.8, 16.6] | 0 [0.13.3] | 0.3325 | 1(1.7) [0.3, 8.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.4106 |
| Гіперлікемія | 6(4.5) [2.1, 9.4] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | >0.9999 | 3 (4.1) [1.4, 11.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | >0.9999 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | >0.9999 |
| Синусит | 7(5.2) [2.6, 10.4] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.6815 | 4(5.4) [2.1, 13.1] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | >0.9999 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 0 [0.17.6] | >0.9999 |
| Зниження маси тіла | 5(3.7) [1.6, 8.4] | 3 (7.0) [2.4, 18.6] | 0.4042 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 2 (8.0) [2.2, 25.0] | >0.9999 | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Дароз | 5(3.7) [1.6, 8.4] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.6777 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | 0.4432 | 4(6.7) [2.6, 15.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | >0.9999 |
| Сіль в жовті | 6(4.5) [2.1, 9.4] | 0 [0.8, 2] | 0.3380 | 3 (4.1) [1.4, 11.3] | 0 [0.13.3] | 0.5695 | 3 (5.0) [1.7, 13.7] | 0 [0.17.6] | >0.9999 |
| Сіллюбінкопозованій підвищений | 6(4.5) [2.1, 9.4] | 0 [0.8, 2] | 0.3380 | 5 (6.8) [2.9, 14.9] | 0 [0.13.3] | 0.3259 | 1(1.7) [0.3, 8.9] | 0 [0.17.6] | >0.9999 |
| Безсоння | 3(2.2) [0.8, 6.4] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.5962 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | 0.4432 | 2(3.3) [0.9, 11.4] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.5502 |
| Депресія | 1(0.7) [0.1, 4.1] | 3 (7.0) [2.4, 18.6] | 0.0450 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | 0.4432 | 0 [0.6, 0] | 2(11.1) [3.1, 32.6] | 0.0509 |

| | Загалом | | | Когорта 1 | | | Когорта 2 | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|--|------------|------------------------------------|--|------------|------------------------------------|--|------------|
| | SAB (n=134) n (%) [95% CI] | Плацебо (N=43) n (%) [95% CI] | p-значення | SAB (N=74) n (%) [95% CI] | Плацебо (N=25) n (%) [95% CI] | p-значення | SAB (N=60) n (%) [95% CI] | Плацебо (N=18) n (%) [95% CI] | p-значення |
| Бактерійний термін | | | | | | | | | |
| Розп'як | 2(1.5) [0.4, 5.3] | 2 (4.7) [1.3, 15.5] | 0.2496 | 2 (2.7) [0.7, 9.3] | 1 (4.0) [0.7, 19.9] | >0.9999 | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Бактеріальний вагітос | 1(0.7) [0.1, 4.1] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4279 | 0 | 0 | — | 1 (1.7) [0.3, 8.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.4106 |
| Підвищений артеріальний тиск | 2(1.5) [0.4, 5.3] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.5685 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 0 [0.13.3] | >0.9999 | 1 (1.7) [0.3, 8.9] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.4106 |
| Дисплезія шийки матки | 0 [0.2, 8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | — | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.25.8] | 0.2308 |
| Serivitis | 0 [0.2, 8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | — | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Зовнішнє вухо запалення | 0 [0.2, 8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | — | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Зниження рівня гемоглобіну | 1(0.7) [0.1, 4.1] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4279 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 0 [0.13.3] | >0.9999 | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Маларія | 0 [0.2, 8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | — | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Бактеріальний скарлатинний отит | 0 [0.2, 8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | — | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Бактеріальна пневмонія | 0 [0.2, 8] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.2429 | 0 | 0 | — | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |
| Шкірний абсцес | 1(0.7) [0.1, 4.1] | 1 (2.3) [0.4, 12.1] | 0.4279 | 1 (1.4) [0.2, 7.3] | 0 [0.13.3] | >0.9999 | 0 [0.6, 0] | 1 (5.6) [1.0, 25.8] | 0.2308 |

Примітка: у значеннях вказано кількість учасників, зарахованих до кожної групи дослідження. 95% CI розраховували для обох груп для будь-якої ПР та ПР за класом системного органу та ISR, використовуючи метод оцінки за шкалою Вільсона. P-значення для перевірки різниці між 2 групами лікування для кожного ПР або ISR розраховували за допомогою точного критерію Фішера. Ніяких формальних поправок для множинних порівнянь не застосовувалося.

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

Побічні реакції:

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

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

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

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

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

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

Результати лабораторних і клінічних досліджень:

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

Результати для здоров'я

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

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

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

