

Clinical Trial Report - 28
Study ID-201738

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	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 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
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase IIb/III Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), For Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women who have Sex with Men, Study 201738
6. Phase of clinical trial	Phase 2b/3
7. Period of clinical trial	from [19December2016] – [14May2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA, Peru, Brazil, Argentina, Thailand, Vietnam, and South Africa
9. Number of trial subjects	planned: 5000 actual: 4570
10. Main purpose and secondary objectives of CT	Primary <ul style="list-style-type: none"> To compare HIV incidence among participants randomized to oral cabotegravir (CAB)/CAB long-acting (LA) (oral lead in and injections) vs. oral tenofovir disoproxil

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

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

Secondary:

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

11. Clinical trial design

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

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

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

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

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

Step 1:

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

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

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

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

Step 2:

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

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

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

	<p>terminated from the study and transitioned to continued HIV-related care.</p> <p>Step 3: Both arms: Open-label daily oral TDF/FTC was offered at Week 153 (last day of Step 2) /Day 0 (first day of Step 3) and continued for 48 weeks.</p> <p>Note: Any participant who received at least one injection and discontinued injections prior to Week 153 was offered open-label TDF/FTC for 48 weeks, provided there were no clinical contraindications. For the purposes of this report, this is defined as Early Step 3.</p> <p>All participants were transitioned to locally-available HIV prevention services, including services for PrEP, if available, at the end of their participation in the study, or if they transitioned to annual visits in Step 1 or Step 2, or if at the discretion of the primary care physician, they transitioned to Step 3 on study but off study-provided TDF/FTC. This study is ongoing in the open-label extension phase.</p>											
12. Main inclusion criteria	<p>Key inclusion criteria included MSM and TGW, at high risk for sexually acquiring HIV infection, ages 18 years or older. Participants must have been in good health, as evidenced by: non-reactive/negative HIV test results, hemoglobin >11 g/dL, absolute neutrophil count >750 cells/mm³, platelet count ≥100,000/mm³, calculated creatinine clearance ≥60 mL/minute, alanine aminotransferase <2 times the upper limit of normal (ULN), total bilirubin <2.5 times ULN, hepatitis C antibody testing, hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) negative, no Grade 3 or higher laboratory abnormalities on any laboratory tests obtained at screening.</p>											
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="853 1034 1218 1114">Study Drug</th> <th data-bbox="1218 1034 1648 1114">Formulation and Route of Administration</th> <th data-bbox="1648 1034 2136 1114">Study Drug Batch Numbers</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="853 1114 1218 1409">CAB Oral</td> <td data-bbox="1218 1114 1648 1409">30 mg tablet Oral</td> <td data-bbox="1648 1114 2136 1409">152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112</td> </tr> <tr> <td data-bbox="853 1409 1218 1476">CAB LA</td> <td data-bbox="1218 1409 1648 1476">200 mg/mL</td> <td data-bbox="1648 1409 2136 1476">162399211</td> </tr> </tbody> </table>			Study Drug	Formulation and Route of Administration	Study Drug Batch Numbers	CAB Oral	30 mg tablet Oral	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112	CAB LA	200 mg/mL	162399211
Study Drug	Formulation and Route of Administration	Study Drug Batch Numbers										
CAB Oral	30 mg tablet Oral	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112										
CAB LA	200 mg/mL	162399211										

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Number of documented incident HIV infections in Steps 3 • Number of documented incident HIV infections in Steps 2 and 3 • Kidney function as measured by: changes from Baseline in creatinine and creatinine clearance • Liver function as measured by: changes from Baseline and Grade 3 or 4 liver-related AEs (laboratory assessment of alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], total bilirubin [Tbili], creatine phosphokinase [CPK], or clinical assessment of jaundice/icterus) • Bone mineral density (dexascan [DXA] subset) as measured by: Changes in Z-score from Baseline and DXA criteria for osteopenia and osteoporosis • Resistance mutations to study products (including but not limited to K65R, M184V/L, Q148R) among seroconverters • Acceptability scale assessments • Weight, blood pressure, pulse, fasting glucose, and fasting lipids 						
17. Criteria for evaluation safety	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety endpoint: Grade 2 or higher clinical and laboratory adverse events 						
18. Statistical methods	<p>A sample size of 5000 participants was planned to show noninferiority for the primary endpoint.</p> <p>Analysis populations are listed below.</p> <table border="1" data-bbox="853 1134 2134 1466"> <thead> <tr> <th data-bbox="853 1134 1256 1206">Population</th> <th data-bbox="1256 1134 2134 1206">Definition / Criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="853 1206 1256 1286">ITT</td> <td data-bbox="1256 1206 2134 1286"> <ul style="list-style-type: none"> • All participants who were randomized, excluding those who were inappropriately enrolled. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="853 1286 1256 1466">mITT</td> <td data-bbox="1256 1286 2134 1466"> <ul style="list-style-type: none"> • The ITT population, excluding those who were found to be HIV infected at randomization. <p>Analysis period: Primary analysis follow-up data included study time through the completion of the blinded injection phase of study follow-up</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Population	Definition / Criteria	ITT	<ul style="list-style-type: none"> • All participants who were randomized, excluding those who were inappropriately enrolled. 	mITT	<ul style="list-style-type: none"> • The ITT population, excluding those who were found to be HIV infected at randomization. <p>Analysis period: Primary analysis follow-up data included study time through the completion of the blinded injection phase of study follow-up</p>
Population	Definition / Criteria						
ITT	<ul style="list-style-type: none"> • All participants who were randomized, excluding those who were inappropriately enrolled. 						
mITT	<ul style="list-style-type: none"> • The ITT population, excluding those who were found to be HIV infected at randomization. <p>Analysis period: Primary analysis follow-up data included study time through the completion of the blinded injection phase of study follow-up</p>						

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

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

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

Participant Demographics (Randomized Population)

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

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

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

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

Notes:

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

The p-values are two-sided.

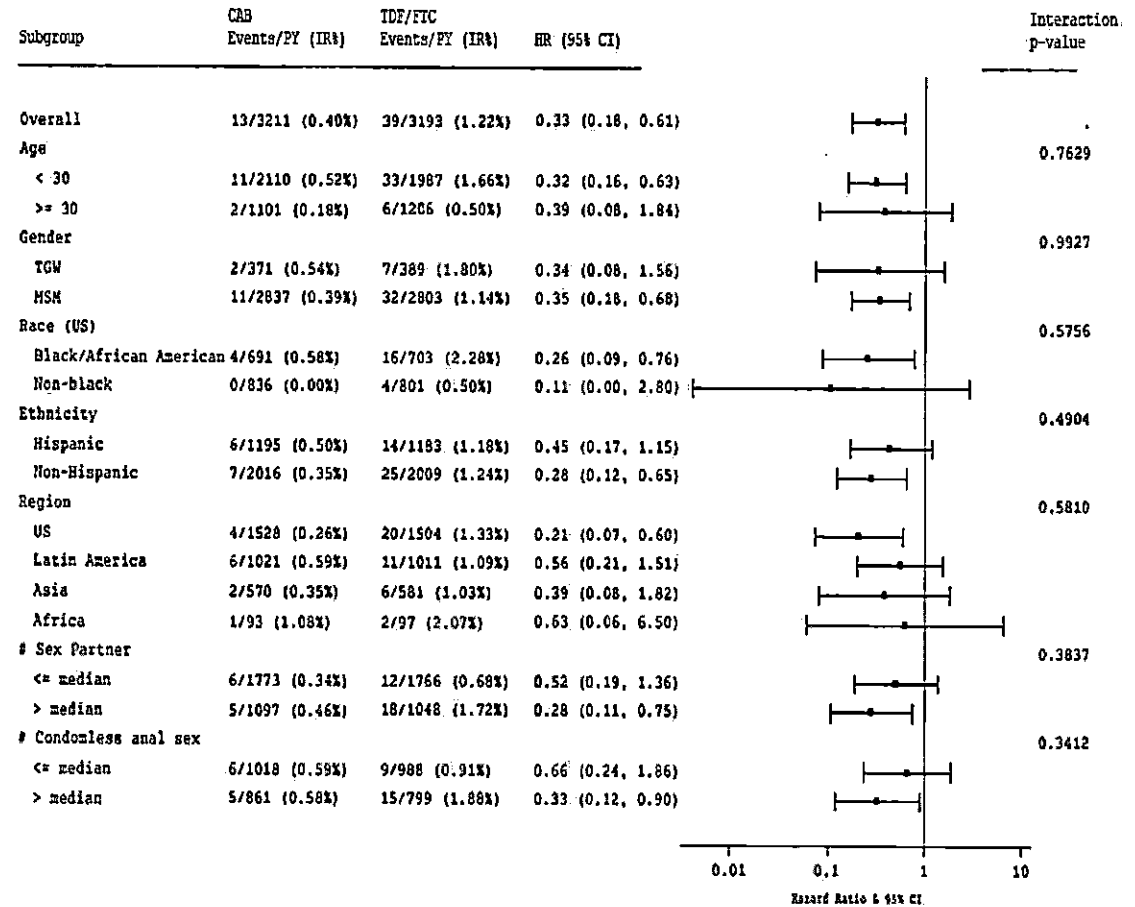
The trial was stopped based on a breach of the first interim stopping bound (z = -4.00, p-value= 0.000063), which was derived from an O'Brien-Fleming design with three planned interim analysis plus one final analysis.

- a. The hazard ratio is based on a Cox proportional hazards model stratified by region.
- b. The bias-adjusted hazard ratio, CI, and p-value account for the group-sequential trial design and the early stopping time. The adjusted point estimate is the Median Unbiased Estimate (MUE), and the confidence interval and p-value are based on the Maximum Likelihood Estimate (MLE) ordering of the sample space.
- c. The 95% CI for incidence rate is calculated using the exact Poisson method.

Findings from all subgroup analyses, including key subgroups (TGW, age <30 years, and US

African-American MSM and TGW), were consistent with the overall comparison. As shown in the forest plot, for each of the subgroups analyzed, there was a lower rate of incident HIV-1 infections observed for participants randomized to the CAB group compared with participants randomized to the TDF/FTC group.

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



Notes: The hazard ratios are generated from separate Cox proportional hazards models for each subgroup with treatment arm as the only covariate, stratified by region (except for US race and region subgroups). The p-values for subgroups are a type III test of the interaction term in a Cox proportional hazards model with treatment arm, subgroup and their interaction.
Sex Partner = Includes 4119 (90%) participants with a response at baseline to number of male and/or transgender female sex partners in the past month; the medians for TGW and MSM were, respectively, 2.5 and 3.0 for the CAB group and 2.0 and 3.0 for the TDF/FTC group.
Condomless anal sex = Includes 2708 (59%) participants who at baseline reported receptive anal sex at least 1 time in the past month; the median number of times of receptive anal sex without a condom was 1.0 for both the CAB group and the TDF/FTC group.

CAB Seroconversion Population

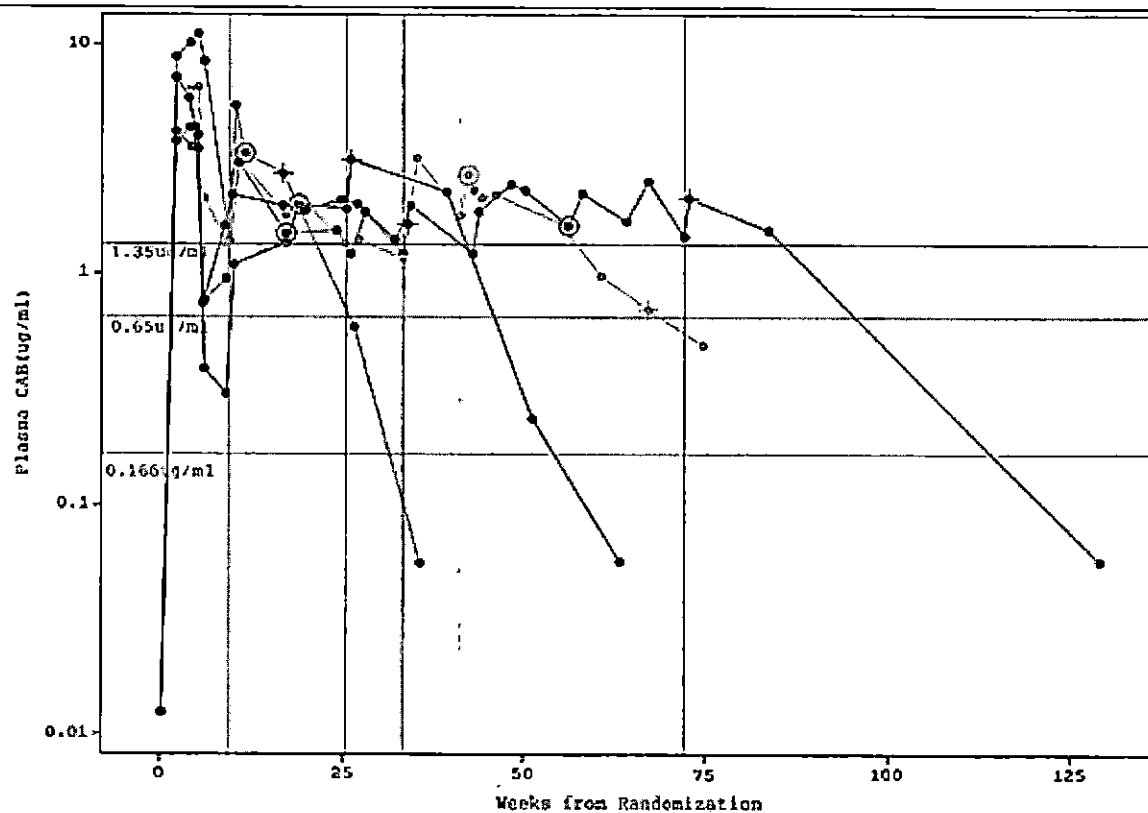
At the time of the interim analysis (14-May-2020), 15 (0.67%) of the 2283 participants randomized to CAB were confirmed to have HIV infection. These 15 cases have been categorized into 4 groups (A through D) based on timing of seroconversion in order to facilitate discussion within this synopsis. Two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

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

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

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

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



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

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

CAB Longitudinal PK Population

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

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

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

Geometric mean [95% CI] (CVb%)

Summary of Plasma CAB Concentrations at Select Visits Following CAB LA in TGW with

and without Hormone use (CAB Longitudinal PK Population)

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

Geometric mean [95% CI] (CVb%)

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

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

Geometric mean [95% CI] (CVb%)

a. Median (range) 21 (18 to 24) years

b. Median (range) 29 (25 to 60) years

TDF/FTC Pharmacokinetics

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

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

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

Geometric mean [95% CI] (min – max)

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

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

HIV Drug Resistance:

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

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

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

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

Patient-Reported Outcomes:

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

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

21. Safety results

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

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

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

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

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

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

b. PT: cardiac disorder

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

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

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

Note: Decreasing frequency from the CAB group

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Safety

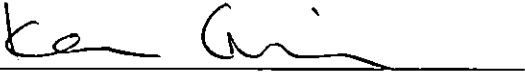
- The CAB PrEP regimen was generally well tolerated with similar frequencies of AEs compared with the TDF/FTC group with the exception of a higher frequency of ISRs in the CAB group.
- SAEs were reported with a similar frequency in both groups, including drug-related SAEs.
- When ISRs were excluded,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

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

Pharmacokinetics

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

HIV Drug Resistance

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

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

Звіт про клінічне випробування - 28
Випробування ID-201738

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

	<p>пероральний тенофовіру дизопроксилу-фумарат/емтрицитабін (TDF/FTC) (Етапи 1 та 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти безпеку пероральних CAB/CAB LA та пероральних TDF/FTC (кроки 1 та 2). <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію серед учасників, які отримували ін'єкції CAB LA та пероральний прийом TDF/FTC на етапі 2 (кожен етап окремо та всі етапи в сукупності). • Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ серед учасників, які отримували ін'єкції CAB LA та пероральний прийом TDF/FTC (кроки 1, 2 та 3 разом). • Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ серед учасників, які отримували ін'єкції CAB LA та пероральний прийом TDF/FTC (тільки Крок 3, описовий). • Оцінити зміну ризику інфікування ВІЛ між стратегіями CAB та пероральної терапії (Група дослідження А та Група дослідження В) у міру переходу учасників від Етапу 2 до Етапу 3. • Порівняти рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію серед підгруп учасників, які отримували пероральний CAB/CAB LA та пероральний TDF/FTC, за регіоном, віком, расою, етнічною приналежністю, базовим ризиком та гендерною ідентичністю. • Порівняти зміни функції нирок, печінки та мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) серед учасників, які приймали перорально CAB/CAB LA порівняно з пероральними TDF/FTC. • Оцінити та порівняти рівень медикаментозної резистентності ВІЛ серед учасників, які набули ВІЛ-інфекцію під час дослідження, серед учасників, які отримували пероральні CAB/CAB LA, та учасників, які отримували пероральні TDF/FTC. • Щоб порівняти прийнятність і переваги для CAB LA проти перорального TDF/FTC. • Порівняти зміни ваги, артеріального тиску, пульсу, рівня глюкози натще та ліпідів натще серед учасників, які приймали пероральний CAB/CAB LA та пероральний TDF/FTC.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване (1: 1), контрольоване дослідження 2b/3 фази за участю ВІЛ-інфікованих цисгендерних чоловіків і трансгендерних жінок, які практикують секс із чоловіками (MSM і TGW), з контролем неповноцінності.</p> <p>Через несподівано розподілені терміни початку дослідження на сайтах-учасниках, загальний термін дослідження, за прогнозами, становитиме 7,5 років, за відсутності дострокового припинення.</p> <p>Для кожного учасника було отримано інформовану згоду перед початком будь-яких процедур</p>

дослідження, включаючи будь-які скринінгові оцінки. - Процедури скринінгу могли проводитися протягом 1 або більше візитів. Зарахування повинно відбутися протягом 45 днів з моменту забору зразків (за винятком визначення вірусного навантаження ВІЛ, яке повинно бути зібрано та отримано протягом 14 днів з моменту зарахування) для проведення клінічної та лабораторної оцінки та процедур.

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

Етап 1:

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

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

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

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

Етап 2:

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

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

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

	<p>дослідження і переведені на безперервне лікування ВІЛ-інфекції.</p> <p>Етап 3: Обидві групи дослідження: Відкрите щоденне пероральне застосування TDF/FTC було запропоновано на 153-му тижні (останній день Етапу 2)/день 0 (перший день Етапу 3) і тривало протягом 48 тижнів.</p> <p>Примітка: Кожному учаснику, який отримав принаймні одну ін'єкцію і припинив ін'єкції до 153-го тижня, було запропоновано відкриту етикетку TDF/FTC протягом 48 тижнів за умови відсутності клінічних протипоказань. Для цілей цього звіту цей етап визначається як Рання етап 3.</p> <p>Всі учасники були переведені до місцевих послуг з профілактики ВІЛ, включаючи послуги з PrEP, якщо такі були доступні, наприкінці їхньої участі в дослідженні, або якщо вони перейшли на щорічні візити в рамках Етапу 1 або Етапу 2, або якщо на розсуд лікаря первинної медичної допомоги вони перейшли до Кроку 3, перебуваючи в дослідженні, але не в TDF/FTC, що надаються в рамках дослідження. Це дослідження триває на фазі відкритого розширення.</p>											
12. Основні критерії включення	<p>Основними критеріями включення були MSM та TGW, які мають високий ризик інфікування ВІЛ статевим шляхом, віком від 18 років. Учасники повинні мати добрий стан здоров'я, про що свідчать: неактивні/негативні результати тесту на ВІЛ, гемоглобін >11 г/дл, абсолютна кількість нейтрофілів >750 клітин/мм³, кількість тромбоцитів ≥100 000/мм³, розрахунковий кліренс креатиніну ≥60 мл/хв, рівень аланінамінотрансферази <2 рази вище верхньої межі норми (ULN), рівень загального білірубіну <2. у 5 разів вище ULN, аналіз на антитіла до гепатиту С, негативний результат на поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), відсутність лабораторних відхилень 3-го ступеня або вище за будь-якими лабораторними тестами, отриманими під час скринінгу.</p>											
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="862 1034 1214 1082">Досліджуваний препарат</th> <th data-bbox="1214 1034 1639 1082">Форма випуску та спосіб застосування</th> <th data-bbox="1639 1034 2136 1082">Номери серій досліджуваного препарату</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="862 1082 1214 1321">CAB для перорального прийому</td> <td data-bbox="1214 1082 1639 1321">Таблетки по 30 мг Для перорального прийому</td> <td data-bbox="1639 1082 2136 1321">152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112</td> </tr> <tr> <td data-bbox="862 1321 1214 1506">CAB LA</td> <td data-bbox="1214 1321 1639 1506">200 мг/мл Ін'єкційна суспензія</td> <td data-bbox="1639 1321 2136 1506">162399211 172405016 172406339 182408708</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Форма випуску та спосіб застосування	Номери серій досліджуваного препарату	CAB для перорального прийому	Таблетки по 30 мг Для перорального прийому	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112	CAB LA	200 мг/мл Ін'єкційна суспензія	162399211 172405016 172406339 182408708		
Досліджуваний препарат	Форма випуску та спосіб застосування	Номери серій досліджуваного препарату										
CAB для перорального прийому	Таблетки по 30 мг Для перорального прийому	152394828 162396551 162401102 172401847 172401848 182407622 182410366 192416112										
CAB LA	200 мг/мл Ін'єкційна суспензія	162399211 172405016 172406339 182408708										

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

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

	<p>креатиніну</p> <ul style="list-style-type: none"> • Функція печінки за показниками: зміни порівняно з вихідним рівнем та ПР печінки 3 або 4 ступеня (лабораторна оцінка аланінамінотрансферази [ALT], аспартатамінотрансферази [AST], загального білірубину [Tbili], креатинфосфокінази [СРК] або клінічна оцінка жовтяниці/цирозу печінки) • Мінеральна щільність кісткової тканини (підгрупа дексаскану [DXA]), виміряна за допомогою: Зміни Z-рахунку порівняно з базовим рівнем та критеріями DXA для остеопенії та остеопору • Мутації резистентності до досліджуваних препаратів (включаючи, але не обмежуючись K65R, M184V/L, Q148R) серед сероконверторів • Оцінки за шкалою прийнятності • Вага, артеріальний тиск, пульс, рівень глюкози та ліпідів натщесерце 						
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кінцева точка безпеки: Клінічні та лабораторні небажані явища 2 ступеня або вище 						
18. Статистичні методи	<p>Планувалося, що розмір вибірки становитиме 5000 учасників, щоб продемонструвати відсутність неповноцінності для первинної кінцевої точки.</p> <p>Популяції для аналізу перераховані нижче.</p> <table border="1" data-bbox="869 1002 2130 1517"> <thead> <tr> <th data-bbox="869 1002 1267 1070">Популяція</th> <th data-bbox="1267 1002 2130 1070">Визначення / Критерії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="869 1070 1267 1139">ITT</td> <td data-bbox="1267 1070 2130 1139"> <ul style="list-style-type: none"> • Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="869 1139 1267 1517">mITT</td> <td data-bbox="1267 1139 2130 1517"> <ul style="list-style-type: none"> • Популяція ITT, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації. <p>Період аналізу: Дані первинного аналізу включали час дослідження до завершення фази сліпого ін'єкційного спостереження (тобто 153-й тиждень або перехід до Етапу 3 дослідження, або кінець сліпої фази дослідження, залежно від того, що відбулося раніше).</p> <p>Згідно з принципом ITT, події, пов'язані з людським часом і кінцевою точкою, включалися в первинний аналіз незалежно від того, чи продовжували учасники приймати сліпий досліджуваний препарат, в тому</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Популяція	Визначення / Критерії	ITT	<ul style="list-style-type: none"> • Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином. 	mITT	<ul style="list-style-type: none"> • Популяція ITT, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації. <p>Період аналізу: Дані первинного аналізу включали час дослідження до завершення фази сліпого ін'єкційного спостереження (тобто 153-й тиждень або перехід до Етапу 3 дослідження, або кінець сліпої фази дослідження, залежно від того, що відбулося раніше).</p> <p>Згідно з принципом ITT, події, пов'язані з людським часом і кінцевою точкою, включалися в первинний аналіз незалежно від того, чи продовжували учасники приймати сліпий досліджуваний препарат, в тому</p>
Популяція	Визначення / Критерії						
ITT	<ul style="list-style-type: none"> • Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином. 						
mITT	<ul style="list-style-type: none"> • Популяція ITT, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації. <p>Період аналізу: Дані первинного аналізу включали час дослідження до завершення фази сліпого ін'єкційного спостереження (тобто 153-й тиждень або перехід до Етапу 3 дослідження, або кінець сліпої фази дослідження, залежно від того, що відбулося раніше).</p> <p>Згідно з принципом ITT, події, пов'язані з людським часом і кінцевою точкою, включалися в первинний аналіз незалежно від того, чи продовжували учасники приймати сліпий досліджуваний препарат, в тому</p>						

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

		терапію) <ul style="list-style-type: none"> • 40% Латинська Америка (80 учасниць, 50% TGW, які використовують гендерно-підтверджуючу гормональну терапію/перехресну статеву гормональну терапію) • 10% Африка (20 учасників) Ця популяція була використана для складання переліку концентрацій CAB і для розширення популяції, представленої в глобальному моделюванні CAB-LA PK.			
	Популяція прихильності до лікування TDF/FTC	Когорта з приблизно 400 учасників, випадково відібраних на базовому рівні з групи дослідження пероральних препаратів TDF/FTC.			
	Сероперетворювачі	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Первинна популяція сероконвертерів</i> - всі учасники ІТТ, які не були ВІЛ-інфіковані на момент рандомізації та набули ВІЛ-інфекцію під час первинного аналітичного спостереження. • <i>Популяція сероконвертерів</i> - всі учасники ІТТ, які були визначені як ВІЛ-інфіковані під час рандомізації. 			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні характеристики в цілому були схожими між групами лікування. Заздалегідь визначені цілі рекрутингу цього дослідження полягали в тому, щоб залучити більшість учасників у віці 30 років або молодше, а також забезпечити, щоб щонайменше 50% респондентів у США були чорношкірими MSM-учасниками. Дослідження також мало на меті залучити щонайменше 10% TGW. Більшість учасників (67%) у загальній популяції дослідження були віком до <30 років. Більшість учасників були білими, американськими індіанцями або корінними жителями Аляски (американські індіанці або корінні жителі Аляски визначалися як особи, що мають походження від будь-якого з первісних народів Північної та Південної Америки [включаючи Центральну Америку]) або чорношкірими, причому кожна расова категорія становила приблизно одну третину від загальної кількості учасників дослідження. З 1697 (49,4%) американських учасників mITT було 839 чорношкірих або змішаної раси. Дванадцять відсотків зареєстрованих учасників були представниками TGW. Як свідчать результати SexPro, це була група високого ризику: 68% населення мали ≤ 16 балів.				
	Демографічні дані учасників (рандомізована популяція) <table border="1" data-bbox="871 1426 2125 1497"> <thead> <tr> <th data-bbox="871 1426 1559 1497">Демографічна характеристика</th> <th data-bbox="1559 1426 1839 1497">CAB (N=2283)</th> <th data-bbox="1839 1426 2125 1497">TDF/FTC (N=2287)</th> </tr> </thead> </table>		Демографічна характеристика	CAB (N=2283)	TDF/FTC (N=2287)
Демографічна характеристика	CAB (N=2283)	TDF/FTC (N=2287)			

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

Середнє значення (SD)	25,48 (5,594)	25,38 (5,400)
Медіана	24,40	24,50
Мінімум	14,7	14,3
Максимум	91,0	67,4
BMI <30 мг/кг	1904 (83)	1939 (85)
BMI ≥30 мг/кг	373 (16)	344 (15)

- a. До когорти TGW увійшли учасники, які на початковому етапі самоідентифікували себе як жінки, трансгендерні жінки, гендерні квір, гендерний варіант, гендерно неконформні або гендерно флюїдні.
- b. Американський індіанець або корінний житель Аляски визначався як особа, що походить від будь-якого з первісних народів Північної та Південної Америки (включаючи Центральну Америку).
- c. Показники SexPro Score збиралися тільки в Північній і Південній Америці. SexPro - це веб-інструмент для оцінки індивідуального рівня ризику інфікування ВІЛ. Бали можуть варіюватися від 1 (найвищий ризик) до 20 (найнижчий ризик), при цьому 16 балів вказує на високий ризик інфікування ВІЛ.

20. Результати ефективності

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

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

Короткий опис моделі регресії пропорційних ризиків Кокса для часу до інфікування

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

учасників	3,0005		0,328 ^a (0,18, 0,61)	0,0005	<0,0001
			З поправкою на зсув, з поправкою на ранню зупинку:		
			0,340(0,18, 0,62)	0,0005	<0,0001
Пацієнт-років	3211	3193			
Рівень захворюваності (на 100 людино-років [PY])	0,40	1,22			
95% СІ для показника захворюваності (на 100 PY)	0,22, 0,69	0,87, 1,67			
Популяція ефективності етапу 2 ін'єкції (на продуктi сліпого дослідження)					
n	2109	2069			
Кількість інфікованих учасників	4	24	0,164 ^a (0,06, 0,47)	0,0008	
Пацієнт-років	2459	2445			
Рівень захворюваності (на 100 PY)	0,16	0,98			
95% СІ для показника захворюваності (на 100 PY)	0,04, 0,42	0,63, 1,46			

Примітки:

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

Значення р-величин є двосторонніми.

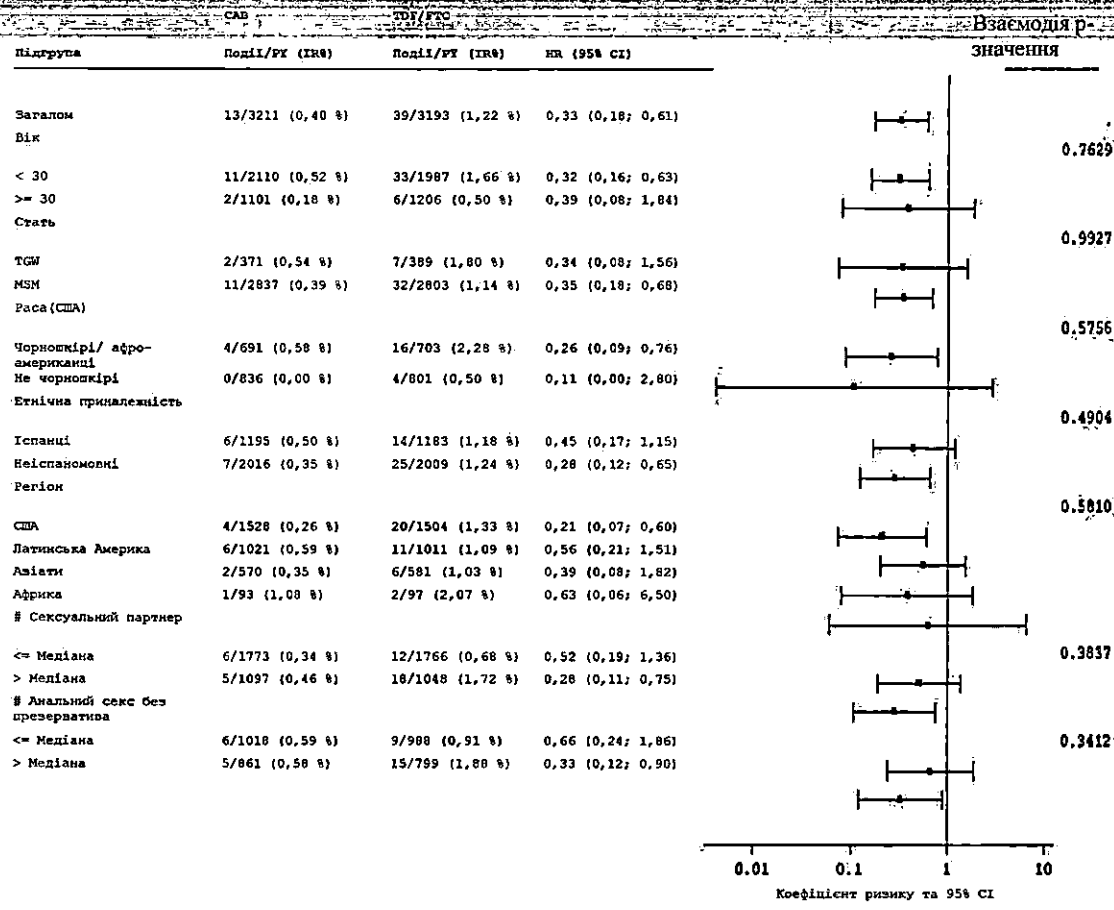
Дослідження було зупинено на підставі порушення першої проміжної межі зупинки ($z = -4,00$, р-значення = 0,000063), яка була отримана на основі дизайну О'Брайена-Флемінга з трьома запланованими проміжними аналізами плюс один фінальний аналіз.

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

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

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

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



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

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

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

Популяція сероконверсії САВ

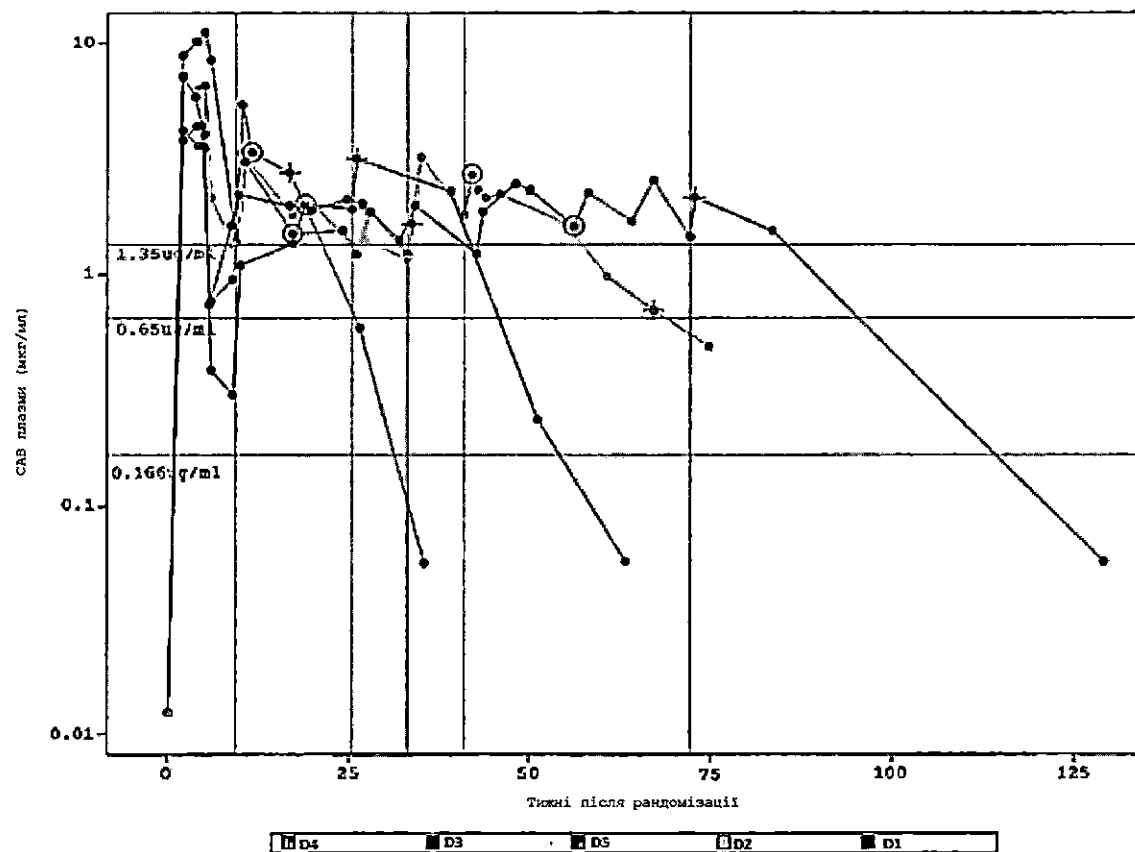
На момент проведення проміжного аналізу (14 травня 2020 року) у 15 (0,67%) з 2283 учасників, рандомізованих для участі в САВ, було підтверджено ВІЛ-інфекцію. Ці 15 випадків були розподілені на 4 групи (від А до D) залежно від часу сероконверсії, щоб полегшити обговорення в цьому огляді. Дві інфекції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

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

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

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

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



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

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

СAB Поздовжня популяція PK

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

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

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

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)

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

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

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)

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

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

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)]

- a. Медіана (діапазон) 21 (від 18 до 24) років
- b. Медіана (діапазон) 29 (від 25 до 60) років

Фармакокінетика TDF/FTC

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

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

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

Середнє геометричне [95% CI] (мін. – макс.)
Значення NQ приписують 1/2 LLOQ (TFV: 0,2 нг/мл; TFV-DP: 15,63 фмоль/пунш) для статистичних підсумків показано як NQ у текстовій таблиці.

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

Резистентність ВІЛ до лікарських засобів:

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

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

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

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

Результати, про які повідомляє пацієнт:

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

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

21. Результати безпеки

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

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

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

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

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

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

b. РТ: порушення серцевого ритму

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

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

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

Примітка: Зменшення частоти з групи CAB

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

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

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

Частота ПР, що призводили до відміни досліджуваного препарату,

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

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

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

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

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

Об'єднаний ACSI єудом і судомних нападів та РГ рабдоміолізу і панкреатиту, а також оцінка функцій нирок не виявили дисбалансу в кількості або пропорції учасників з цими ACSI. Не було виявлено клінічно значущого впливу САВ на лабораторні показники креатиніну або кліренсу креатиніну.

22. Висновок (заклучення)

Ефективність

Дані ефективності НРТН 083 демонструють клінічно значущий та статистично достовірний вплив на профілактику інфікування ВІЛ серед MSM та TGW:

- Схема PrEP, що містить САВ LA у дозі кожні 2 місяці, перевершує ($p=0,0005$) щоденний пероральний прийом TDF/FTC у запобіганні інфікуванню ВІЛ-1 серед MSM та TGW у групах ризику.
- З 52 випадків ВІЛ-інфекції, що сталися на етапах 1 і 2, 13 сталися в групі САВ (рівень захворюваності 0,40 на 100 PY) і 39 - в групі TDF/FTC (рівень захворюваності 1,22 на 100 PY).
- Після коригування на потенційну похибку через дострокове припинення дослідження первинний аналіз продемонстрував зниження ризику інфікування ВІЛ-1 на 66,0% у групі САВ порівняно з групою TDF/FTC. Сильний ефект лікування, що спостерігався в первинному аналізі, відповідає високому рівню захисту від інфікування ВІЛ-1 при застосуванні САВ LA.
- Відносні показники інфікування ВІЛ-1 на Етапі 2 відповідали загальному ефекту лікування на Етапах 1 і 2, демонструючи меншу кількість випадків інфікування ВІЛ-1 у групі САВ порівняно з групою TDF/FTC.
- У популяції Ефективності ін'єкційних програм 2-го етапу з цензурою OBSP спостерігалось зниження рівня захворюваності на ВІЛ-1 у групі САВ на 83,6% порівняно з групою TDF/FTC.
- Загальний рівень інфікування ВІЛ в усіх проаналізованих підгрупах, включаючи ключові підгрупи (TGW, вік <30 років, афроамериканські MSM та TGW), відповідав загальному спостережуваному ефекту лікування, демонструючи для всіх підгруп нижчий рівень інфікування ВІЛ-1 в учасників, рандомізованих до групи САВ, порівняно з учасниками, рандомізованими до групи TDF/FTC.

Безпека

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

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

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

Фармакокінетика

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

Резистентність ВІЛ до лікарських засобів

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

резистентності до INSTI під час першого віремічного візиту.

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

Результати про які повідомляє пацієнт

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

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Карен Грейнджер (Karen Grainger)
Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання
ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)

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

Переклад виконав:

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



Clinical Trial Report - 29
Study ID-201739

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	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 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
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women (HPTN 084) Study 201739 (HPTN 084)
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	from [27November2017] - [05November2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Botswana, Kenya, Malawi, South Africa, eSwatini [formerly Swaziland], Uganda, and Zimbabwe
9. Number of trial subjects	planned: 3128 actual: 3224
10. Main purpose and secondary objectives of CT	Primary <ul style="list-style-type: none"> Efficacy: To evaluate the relative efficacy of oral Cabotegravir/Cabotegravir long-acting injectable, extended release suspension for injection (CAB/CAB LA) (oral run-in and injections, Steps 1 and 2) vs. daily oral Tenofovir

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

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

Secondary

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

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

Tertiary

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

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

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

11. Clinical trial design

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

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

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

Step 1 – Oral Run-in Phase

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

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

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

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

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

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

Step 2 - Injection Phase

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

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

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

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

Confirmed Pregnancies

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

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

Lapses or Discontinuations of Long-Acting Contraception (LARC)

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

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

	<p>Step 3 - Follow-up Phase*</p> <ul style="list-style-type: none"> Arms A and B – Open-label daily TDF/FTC (in order to cover the PK tail for Arm A participants) was provided no later than 8 weeks after the last injection visit, for up to 48 weeks plus an HIV prevention package including behavioral risk reduction and adherence counseling, and offer of condoms. <p>*NOTE: The study was designed to include a Step 3 after the required number of incident HIV infections had been reached. After completion of Step 3, all participants were to be transitioned to local HIV prevention services. However, due to meeting pre-specified stopping criteria for superiority of CAB LA to TDF/FTC, the blinded, randomized portion of the study was stopped early, at which time no participant had been transitioned to protocol-planned Step 3. This study is ongoing in the open-label extension phase.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Key inclusion criteria included female at birth, 18 years to 45 years of age at the time of screening, willing and able to provide informed consent, willing and able to undergo all required study procedures, nonreactive/negative HIV test results at Screening and Enrollment, sexually active (i.e., vaginal intercourse on a minimum of two separate days in the 30 days prior to screening), score of ≥ 5 using a modified VOICE risk score, and no plans to re-locate or travel away from the site for ≥ 8 consecutive weeks during study participation. Participants must have been in good health, as evidenced by: calculated creatinine clearance ≥ 60 mL/minute, hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) negative and accepts vaccination, alanine aminotransferase < 2 times the upper limit of normal (ULN), total bilirubin ≤ 2.5 times ULN, hepatitis C virus (HCV) antibody negative, not pregnant, no medical condition that could interfere with the conduct of the study, and no alcohol or substance use that would interfere with the conduct of the study.</p> <p>If the participant was of reproductive potential (defined as pre-menopausal women who have not had a sterilization procedure per self-report, such as a hysterectomy, bilateral oophorectomy, tubal ligation, or salpingectomy), they must have a negative beta human chorionic gonadotropin (β-HCG) pregnancy test (sensitivity of ≤ 25 mIU/mL) performed (and results known) on the same day as and before initiating the protocol-specified study product(s) at Enrollment. The participant must have</p>

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

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

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

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

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

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

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

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

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

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

Primary Safety Analysis:

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

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

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

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

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

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

Participant Demographics (Randomized Population)

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

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

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

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

Efficacy:

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

Consistent with the outcome of the primary efficacy analysis, the supportive analysis with OBSP (on blinded study product) censoring of the Injection Step 2 Efficacy Population demonstrated that the CAB regimen was superior ($p = 0.0034$) to the TDF/FTC regimen for the prevention of HIV acquisition in Step 2; this analysis only includes participants who initiated injections. The hazard ratio of 0.05 (95% CI: 0.01, 0.37) in this analysis indicates a 95% reduction in the incidence of HIV infections for the CAB group compared with the TDF/FTC group while participants remained on blinded injection study product.

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

	CAB	TDF/FTC	Hazard Ratio (95% CI) ^a	Superiority p-value
mITT Population^b				
n	1614	1610		
Number of participants infected	4	36	Cox regression	
			0.11 (0.04, 0.31)	<0.0001
			Bias-adjusted, corrected for early stopping ^c	
			0.12 (0.05, 0.31)	<0.0001
Person-years	1961	1946		

Incidence rate (per 100 person-years [PY])	0.20	1.85		
95% CI for incidence rate ^d (per 100 PY)	0.06, 0.52	1.30, 2.56		
Injection Step 2 Efficacy Population (On Blinded Study Product)				
n	1495	1494		
Number of participants infected	1 ^e	20	0.05 (0.01, 0.37)	0.0034
Person-years	1413	1431		
Incidence rate (per 100 PY)	0.07	1.40		
95% CI for incidence rate ^d (per 100 PY)	0.00, 0.39	0.85, 2.16		

Note: The p-values are two-sided.

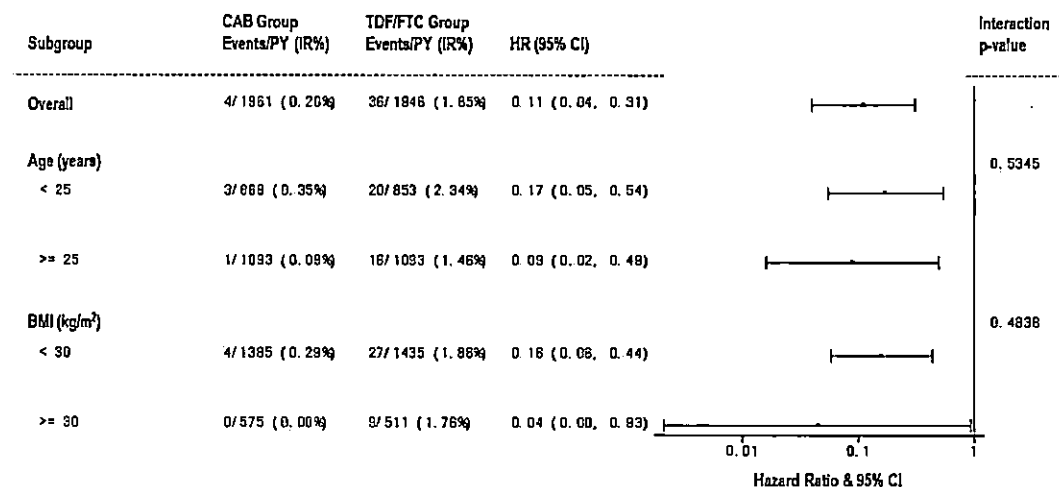
- a. Hazard ratio <1.0 indicates a lower risk on CAB as compared to TDF/FTC. The hazard ratio is based on a Cox proportional hazards model stratified by site.
- b. Efficacy analyses using the mITT Population include data from Steps 1 and 2 as well as from participants who discontinued study product altogether and moved to annual follow-up in Step 1 or 2.
- c. The bias-adjusted hazard ratio, CI, and p-value account for the group sequential trial design and the decision to stop the trial at the second interim analysis. This was calculated outside of this report using additional data from the first interim analysis that is not part of the submission data package used for this report.
- d. The 95% CI for incidence rate was calculated using the exact Poisson method.
- e. The analysis with OBSP censoring did not count 1 of 2 total participants who seroconverted during Step 2; 1 of these participants had several delayed injections outside of the protocol allowance windows, and the OBSP analysis follow-up time was censored at the last non-delayed injection, resulting in the seroconversion event for this participant not being counted in the OBSP analysis.

Findings from the per-protocol analysis, conducted using the Per Protocol (PP) Population, also supported the outcome of the primary analysis and demonstrated that the CAB LA regimen was superior ($p < 0.0001$) to the oral TDF/FTC regimen for the prevention of HIV1 acquisition during Steps 1 and 2 (HR: 0.11; 95% CI: 0.04, 0.31).

Findings from subgroup analyses of key subgroups (age < vs. ≥ 25 years and body mass index [BMI] < vs. ≥ 30 kg/m²) were consistent with the overall comparison. As shown in the forest plot, for each subgroup category, there was a lower rate of incident HIV1 infections observed for participants in the CAB group relative to participants in

the TDF/FTC group.

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



Note: The hazard ratios and plots are generated from separate Cox proportional hazards models for each subgroup, with treatment arm as the main effect and stratified by site. The p-values for each subgroup are from a type III test of the interaction term in a Cox proportional hazards model on the entire population with treatment arm and subgroup as main effect and a treatment arm by subgroup interaction.

Note: Firth's method was used to estimate the hazard ratio and confidence interval when a subgroup had 0 infections.

Note: Efficacy analyses using the mITT Population include data from Steps 1 and 2 as well as from participants who discontinued study product altogether and moved to annual follow-up in Step 1 or 2.

Pharmacokinetics:

CAB Seroconversion Population

At the time of the interim analysis (05 November 2020), 4 of the 1614 participants randomized to CAB were confirmed to have HIV infection, resulting in an incident infection rate of 0.20/100 PY. All available plasma samples from enrollment through the interim analysis, including visits after discontinuation of the CAB study product,

were analyzed for each participant in the Seroconversion Population.

Two participants acquired HIV infection during the active Injection Phase of the study (Step 2). One participant experienced 3 delayed injections outside of the protocol allowance windows with a 5.7-week interval between Injections 1 and 2, a 15.1-week interval between Injections 5 and 6, and a 16.1-week interval between Injections 8 and 9; during the Injection Phase of the study, plasma CAB concentrations were >8x PA-IC90 at all visits prior to the first HIV positive visit at Week 73 when plasma CAB was 0.416 µg/mL (1-4x PA-IC90).

One participant had plasma CAB concentrations of 0.557 µg/mL (1-4x PA-IC90) and 0.841 µg/mL (4-8x PA-IC90) at Weeks 6 and 9, respectively, 1- and 4-weeks following the initiation injection. Subsequent concentrations were >8x PA-IC90 through the first HIV positive visit at Week 33, when a plasma CAB concentration of 2.58 µg/mL was observed.

Two participants acquired HIV infection in the absence of recent exposure to CAB; neither received CAB LA injections. One participant had nonquantifiable plasma CAB concentrations at all evaluable visits; the first HIV positive visit occurred 10.9 weeks after enrollment (7.4 weeks after the end of Step 1).

One participant was nonadherent to oral CAB and had 2 quantifiable concentrations <1x PA-IC90 (0.166 µg/mL) and 1 between 1-4x PA-IC90 (0.664 µg/mL) during the oral lead-in (OLI). This participant became pregnant ~ 4 weeks post enrollment and was offered open-label TDF/FTC. The first HIV positive visit for this participant occurred 57.1 weeks after enrollment and 52 weeks after the last quantifiable plasma CAB concentration.

Participants with Seroconversions During Active Injections (Step 2) (CAB Seroconversion Population)

Total No. of Injections	No. of Injections prior to HIV+ diagnosis	HIV+ Visit	Δ Time from HIV+ Visit and Prior Injection	Plasma CAB (µg/mL)	
				Week 9	HIV+ Visit

9	8	Week 73	16 weeks	4.04	0.416
5	4	Week 33	8 weeks	0.841	2.58

CAB Longitudinal PK Population

Plasma samples of interest were pre-selected for inclusion in the CAB LA Longitudinal PK analysis to provide additional data in groups underrepresented across the CAB program. The selected participants and time points for analysis are not intended to represent data from the entire participant population randomized to the CAB study group. Participants were identified for inclusion in the Longitudinal PK population based on receiving timely injections (within \pm 1-week of scheduled visits) through Week 57, with no missed injections. High variability at Week 5 prior to the initiation injection may reflect low compliance to oral CAB during OLI.

Summary of Plasma CAB Concentrations at Select Visits following CAB LA in Participants <25 years and \geq 25 years old and Overall (CAB Longitudinal PK Population, n=150)

Visit	Age <25 years ^a (N=60)		Age \geq 25 years ^b (N=90)		Overall (N=150)	
	n/ imputed ^c	Plasma CAB (μ g/mL)	n/ imputed ^c	Plasma CAB (μ g/mL)	n/ imputed ^c	Plasma CAB (μ g/mL)
Week 5 (predose Injection 1) (24h post last oral dose)	60/4	2.35 [1.35, 4.07] (964)	89/2	3.70 [2.70, 5.08] (293)	149/6	3.08 [2.30, 4.11] (486)
Week 6 (1-week post Injection 1)	37/0	1.75 (1.43, 2.15) (68)	60/0	1.38 (1.17, 1.62) (69)	97/0	1.51 [1.33, 1.72] (70)

Week 9 (predose Injection 2) (After initiation injection)	60/0	1.53 [1.30, 1.81] (71)	89/0	1.44 [1.29, 1.61] (56)	149/0	1.48 [1.35, 1.62] (62)
Week 17 (predose Injection 3)	60/1	2.05 [1.67, 2.52] (93)	88/0	2.07 [1.91, 2.23] (37)	148/1	2.06 [1.88, 2.26] (62)
Week 25 (predose Injection 4)	38/0	2.72 [2.42, 3.05] (37)	61/0	2.26 [2.08, 2.45] (33)	99/0	2.42 [2.26, 2.59] (35)
Week 41 (predose Injection 6)	60/0	2.84 [2.60, 3.11] (35)	90/0	2.40 [2.25, 2.56] (31)	150/0	2.57 [2.44, 2.71] (34)
Week 42 (1-week post Injection 6)	60/1	3.40 [2.75, 4.19] (97)	88/1	3.21 [2.78, 3.71] (77)	148/2	3.28 [2.91, 3.70] (85)
Week 49 (predose Injection 7)	22/0	2.78 [2.31, 3.35] (44)	28/1	2.01 [1.35, 3.00] (138)	50/1	2.32 [1.83, 2.93] (100)
Week 57 (predose Injection 8)	16/0	3.25 [2.77, 3.81] (31)	34/0	2.45 (2.14, 2.80) (40)	50/0	2.68 [2.41, 2.98] (39)

Geometric mean [95% CI] (CVb%)

- a. Median (range) 21 (18 to 24) years
- b. Median (range) 27.5 (25 to 43) years
- c. NQ values were imputed to ½ LLOQ (0.0125 µg/mL) for statistical summaries.

TDF/FTC Seroconversion Population

Plasma TFV and intraerythrocytic TFV-DP in DBS were evaluated in participants with incident infection randomized to the TDF/FTC group. DBS was sparsely sampled. Based on both plasma and DBS results, 1/36 participants yielded drug concentrations consistent with ≥ 4 doses/week at the time proximal to the first HIV positive visit.

TDF/FTC Adherence Population

Overall, 44% (843/1912) of evaluated samples yielded plasma TFV concentrations consistent with 7 doses per week and 52% (1001/1912) of evaluated samples yielded plasma TFV concentrations consistent with ≥ 4 doses per week; short-term adherence of 7 doses per week decreased from 62% (249/404) at Week 4 to 35% (40/114) at Week 81 and adherence of ≥ 4 doses per week decreased from 72% (291/404) at Week 4 to 39% (45/114) at Week 81. When averaged across visits, 46% (196/404) of participants in the TDF/FTC Adherence Population had plasma TFV concentrations consistent with 7 doses per week.

Due to sparse DBS sampling at 24-week intervals, there were fewer TFV-DP concentrations than plasma TFV concentrations available for the TDF/FTC Adherence Population. Overall, 5% (59/1090) of evaluated DBS samples yielded TFV-DP concentrations consistent with 7 doses per week and 26% (280/1090) of evaluated samples yielded TFV-DP concentrations consistent with ≥ 4 doses per week. Adherence of 7 doses per week decreased from 9% (32/365) at Week 4 to 5% (6/115) at Week 81, and adherence of ≥ 4 doses per week decreased from 41% (151/365) at Week 4 to 18% (21/115) at Week 81. When averaged across visits, 3% (11/395) of participants in the TDF/FTC Adherence Population had DBS TFV-DP concentrations consistent with 7 doses per week.

HIV Drug Resistance:

At the time of the interim analysis (05 November 2020), 4 HIV incident infections had been identified in the CAB group. Two infections occurred in women with no recent oral CAB exposure and no injections, and 2 occurred during the injection phase of the study; 36 infections occurred in the TDF/FTC group.

HIV genotyping results were available for 3 of the 4 CAB group participants. One of the 3 participants had an integrase mutation at the first viremic visit (L74I). This mutation is considered to be a polymorphism and was also detected in several participants in the TDF/FTC group.

HIV genotyping results were obtained for 33 of the 36 incident infections in the TDF/FTC group. One participant had both NRTI and NNRTI resistance. Eight other

participants had NNRTI resistance alone. INSTI mutations/polymorphisms were detected in 10 samples.

Patient-Reported Outcomes:

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

21. Safety results

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

Overall Summary of OBSP AEs – (OBSP AEs in Steps 1 and 2 - Safety Population; OBSP ISRs in Step 2 - Injection Safety Population)

	CAB (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Any AE	1556 (96)	1540 (96)
Drug-related AEs	1098 (68)	1014 (63)
Any AE, excluding ISRs	1554 (96)	1540 (96)
Drug-related AEs, excluding ISRs	980 (61)	998 (62)
ISR AE ^a	578 (38) ^a	166 (11) ^a
Drug-related ISR AE ^a	575 (38) ^a	163 (11) ^a
Any Grade 2 to 5 AEs	1489 (92)	1480 (92)
Drug-related Grade 2 to 5 AEs	903 (56)	848 (53)
Grade 2 to 5 AEs, excluding ISRs	1482 (92)	1478 (92)

Drug-related Grade 2 to 5 AEs, excluding ISRs	833 (52)	841 (52)
Grade 2 to 5 ISR AEs ^{a,b}	196 (13) ^a	27 (2) ^a
Drug-related ISR Grade 2 to 5 AEs ^a	192 (13) ^a	25 (2) ^a
Any Grade 3 to 5 AEs	265 (16)	274 (17)
Drug-related Grade 3 to 5 AEs	86 (5)	99 (6)
Grade 3 to 5 AEs, excluding ISRs	264 (16)	274 (17)
Drug-related Grade 3 to 5 AEs, excluding ISR	85 (5) ^a	98 (6) ^a
Grade 3 to 5 ISR AEs ^{a, b}	1 (<1)	1 (<1)
Drug-related ISR Grade 3 to 5 AEs ^a	1 (<1) ^a	1 (<1) ^a
AEs leading to discontinuation of study drug	17 (1)	22 (1)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study drug	0	0
ISRs leading to discontinuation of study drug	0	0
Any SAE	25 (2)	33 (2)
Drug-related SAEs	1 (<1)	3 (<1)
Fatal SAEs	2 ^c	0
Drug-related fatal SAEs	0	0

- a. N in this category is the number of participants who received at least one injection of study drug (Injection Step 2 Safety Population) in Step 2 only (CAB: N=1519, TDF/FTC: N=1516).
- b. No participant experienced a Grade 4 or 5 ISR and 1 participant in each treatment group experienced 1 or more Grade 3 ISRs.
- c. An additional AE (hypertensive heart disease) was reported during Step 2 Non-OBSP.

The primary safety endpoint analyses included Grade 2 or higher clinical AEs and laboratory AEs during Steps 1 and 2. During Steps 1 and 2 OBSP, most participants experienced events that were Grade 2 or higher (92% of participants in both the CAB and TDF/FTC groups). The most frequently reported Grade 2 or higher AE in both groups was creatinine renal clearance decreased, which was reported with comparable frequencies in both groups.

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

Preferred Term	CAB (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Number of participants with any AE Grade 2 or higher	1489 (92)	1480 (92)
Creatinine renal clearance decreased	1160 (72)	1192 (74)
Blood creatinine increased	339 (21)	324 (20)
Upper respiratory tract infection	235 (15)	265 (16)
Headache	221 (14)	221 (14)
Urinary tract infection	210 (13)	196 (12)
Injection site pain	172 (11)	19 (1)
Amylase increased	166 (10)	142 (9)
Genitourinary chlamydia infection	146 (9)	147 (9)
Dysfunctional uterine bleeding	146 (9)	142 (9)
Blood glucose decreased	145 (9)	146 (9)
Vulvovaginal candidiasis	125 (8)	145 (9)
Vulvovaginitis trichomonal	123 (8)	108 (7)
Chlamydial infection	107 (7)	138 (9)
Back pain	103 (6)	105 (7)
Metrorrhagia	91 (6)	82 (5)
Menorrhagia	89 (6)	90 (6)
Blood creatine phosphokinase increased	86 (5)	68 (4)
Vaginal discharge	80 (5)	56 (3)
Abnormal loss of weight	79 (5)	103 (6)
Gastroenteritis	76 (5)	74 (5)
Nasopharyngitis	75 (5)	84 (5)
Blood glucose increased	75 (5)	47 (3)
Blood phosphorus decreased	58 (4)	81 (5)

Note: PTs are listed in the order of decreasing frequency in the CAB group.

Note: AEs were coded to preferred term using MedDRA Coding Dictionary Version 23.1

The most commonly reported drug-related event, as determined by the investigator, was creatinine renal clearance decreased both treatment groups (43% participants in both the CAB and TDF/FTC groups).

A total of 3 participants (all in the CAB group and none were reported in the

TDF/FTC group) died, 2 during Step 2 OBSP (PTs hypertensive heart disease and headache) and 1 during Step 2 Non-OBSP (PT cerebrovascular accident). None of the deaths were considered by the investigator to be related to study drug.

The rate of AEs leading to discontinuation of study drug, SAEs and deaths was low across both treatment groups. The proportion of participants with SAEs leading to discontinuation of study drug was low in both treatment groups.

As expected with IM route of administration, ISRs were reported during the Injection Phase. The incidence and severity decreased over time. ISRs were reported more frequently in the CAB group as compared to the TDF/FTC group. Most ISRs were Grade 1 and 2 and considered related to study drug by the investigator, but none were reported as serious. No participants in the CAB group had ISRs that led to discontinuation of study drug.

The number of participants experiencing Hepatotoxicity AESI reported as an AE were balanced across both treatment groups (1 in CAB and 2 in TDF/FTC). The single Hepatotoxicity AESI event occurring in the CAB group was serious, considered unrelated to study drug by the investigator and Grade 4 in severity. 1 of 2 participants in the TDF/FTC group experienced a Grade 3 event of hepatotoxicity which was reported as serious and considered related to study drug by the investigator.

Of the 33 participants with liver-related study product discontinuations, 8 participants receiving CAB were assessed by the HHAC as 'probable' DILI (n=1) or 'possible' DILI (n=7). 7 participants receiving TDF/FTC were assessed by the HHAC as 'probable' DILI (n=2) or 'possible' DILI (n=5).

The proportion of participants reporting Hypersensitivity (HSR) AESIs and Rash AESIs was balanced between the treatment groups (HSR: <1% participants in both the CAB and TDF/FTC groups and Rash: 4% participants in both the CAB and TDF/FTC groups) and no events reported led to study drug discontinuation.

- Overall, <2% in both treatment groups (CAB: 25 participants; TDF/FTC: 21 participants) experienced drug-related AEs of myalgia. The majority of the drug related events in the CAB group occurred >5 days after AEs of injection

	<p>site pain.</p> <p>The proportion of participants with neuropsychiatric events was similar across the treatment groups. Neuropsychiatric AESIs occurring in >1% participants were Sleep Disorder AESIs (5% participants in both the CAB and TDF/FTC groups. All other Neuropsychiatric AESIs occurred in <1% participants.</p> <p>Overall, there was an increase in median weight in both treatment groups, with a slightly higher magnitude of weight gain in the CAB group. Participants in both groups who reached Week 105 showed a similar increase in median weight gain relative to baseline.</p> <p>Review of Seizure AESIs did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC group in the proportion of participants that experienced these AESI. No participant reported PTs of rhabdomyolysis or Pancreatitis AESIs. In addition, there was no clinically relevant impact of CAB on creatinine or creatinine clearance laboratory values.</p> <p>Assessment of kidney function did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC group when assessing Impact on Creatinine AESI or PTs of blood creatinine increased and creatinine renal clearance decreased.</p> <p>A total of 72 participants had 77 pregnancies (49 were confirmed pregnancies, 20 ended before the confirmatory test, and 8 were pending confirmation as of the data cut-off for this report). The frequency and types (e.g., ectopic pregnancies, stillbirths, and elective or spontaneous abortions) were similar between the CAB and TDF/FTC groups.</p>
22. Conclusion (summary)	<p><u>Efficacy</u></p> <p>The efficacy data from HPTN 084 demonstrate a clinically meaningful and statistically significant effect on the prevention of incident HIV infections in cisgender women:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The primary analysis using the mITT Population showed that the PrEP regimen containing CAB LA dosed every 2 months is superior (p<0.0001) to daily oral

TDF/FTC in preventing acquisition of HIV-1 infection in at-risk cisgender women.

- Of 40 incident HIV infections reported for Steps 1 and 2, 4 occurred in the CAB group (incidence rate of 0.20 per 100 PY) and 36 occurred in the TDF/FTC group (incidence rate of 1.85 per 100 PY).
- The primary analysis demonstrated an 89% reduction in the risk of acquiring HIV-1 for the CAB group relative to the TDF/FTC group. The strong treatment effect observed in the primary analysis is consistent with strong protection against HIV-1 acquisition with the use of CAB LA.
- For the Injection Step 2 Efficacy Population with OBSP censoring, there was a 95% reduction in the incidence of HIV-1 infections for the CAB group relative to the TDF/FTC group.
- For the Per Protocol Population, there was an 89% reduction in the incidence of HIV-1 infections for the CAB group relative to the TDF/FTC group.
- The relative rates of HIV-1 acquisition in Step 2 were consistent with the overall observed treatment effect in Steps 1 and 2, demonstrating fewer incident HIV-1 infections in the CAB group compared with the TDF/FTC group.
- The overall rate of HIV acquisition in subgroups analyzed by age and BMI, including participants age <25 years, was consistent with the overall observed treatment effect, demonstrating, for all subgroups, a lower rate of incident HIV-1 infections in participants randomized to the CAB group compared with those randomized to the TDF/FTC group.

Safety

- The CAB PrEP regimen was generally well tolerated with similar frequencies of AEs compared with the TDF/FTC group with the exception of a higher frequency of ISRs in the CAB group.
- The proportion of participants who experienced an SAE was low and similar in both groups.

- When ISRs were excluded, AEs, Grade 2-5 AEs, drug-related AEs, and AEs leading to discontinuation of study drug were reported with similar reporting frequencies across both CAB and TDF/FTC groups.
- Overall, CAB injections were well tolerated. ISRs were generally mild (Grade 1-2) and of short duration and resulted in no study drug discontinuations.
- The frequency of nausea (5%) and vomiting (3%) in the CAB group was less than that observed in the TDF/FTC group, (10% and 6% respectively).
- The frequency of pyrexia was low and similar in both the CAB and TDF/FTC group in this study. In HPTN 084, a temporal association has not been established between Pyrexia Plus events with ISRs or Pyrexia Plus events with injection visits.
- There was one participant who experienced a serious Hepatotoxicity AESI in the CAB group which was considered unrelated to study drug by the investigator and one participant with a serious Hepatotoxicity AESI in the TDF/FTC group which was considered related by the investigator. Of the liver related study drug discontinuations assessed by the HHAC, comparable numbers of these events were assessed as probable or possible DILI across treatment groups.
- No evidence for a risk for HSR in CAB was observed. No HSR AESIs were reported as SAEs in either group. <1% of participants experienced 2 HSR AESI which were assessed as related by the investigator in the CAB group and 9 were assessed as related in the TDF/FTC group. These events were not typical HSR events.
- Overall, the proportion of participants who experienced Rash AESI including drug related events was low and were mostly Grade 1 or 2 in intensity, with no events leading to study drug discontinuation, for both groups.
- Weight gain was similar across both treatment groups, with an increase from Baseline at Week 105, CAB: 3 kg (0, 7.5) and TDF/FTC: 3 kg (0, 7). The median weight gain was consistent throughout the CAB administration period.
- Although the AE of blood glucose increased was reported in a higher

proportion of participants in the CAB group, corresponding lab values do not suggest a trend for hyperglycemia. Furthermore, AE reporting of other relevant terms do not suggest a trend for hyperglycemia or diabetes.

- Based on the available data, there was no temporal relationship between myalgia and injection site reactions.
- No evidence for an increased risk for neuropsychiatric events in the CAB vs. TDF/FTC was observed. Sleep Disorder AESIs were the most commonly reported Neuropsychiatric AESI and occurred in 5% participants in both treatment groups. All other Neuropsychiatric AESIs were balanced between groups and occurred in <1% participants.
- Review of AESI of seizures and seizure-like events, and PTs of rhabdomyolysis, and pancreatitis did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC groups in the proportion of participants that experienced these AESI. In addition, there was no clinically relevant impact of CAB on creatinine or creatinine clearance laboratory values.
- Assessment of kidney function did not identify imbalances between the CAB group and TDF/FTC group when assessing Impact on Creatinine AESI or PTs of blood creatinine increased and creatinine renal clearance decreased.
- Data in pregnancy are limited. The types and frequencies of pregnancy outcomes were similar between the treatment groups.
- No gender-based differences for the safety profile of CAB PrEP were identified.
- Overall, CAB PrEP had a favorable safety profile and was generally well tolerated based on the results of this study.

Pharmacokinetics

- CAB LA Q8W delivers sufficient plasma CAB concentrations to provide protection against HIV infection with a seroconversion rate of 0.20/100PY occurring during the injection phase of the study.


- Of the 4 incident infections observed in the CAB group, three participants either had no recent exposure to CAB or had low drug concentrations of CAB.
- No clinically relevant differences in plasma CAB concentrations were observed between participants <25 years of age or weight <50 kg (n=9) in a subset of samples from pre-selected participants.
- Majority of incident cases of seroconversion in the TDF/FTC group can be explained by poor adherence based on plasma TFV and intraerythrocytic TFV-DP concentrations.
- Overall adherence in the TDF/FTC group was low with 5% (59/1090) of TFV-DP concentrations consistent with 7 doses per week and 26% (280/1090) consistent with ≥ 4 doses per week and 44% (843/1912) of plasma TFV concentrations consistent with 7 doses per week and 52% (1001/1912) with ≥ 4 doses per week.

HIV Drug Resistance

- None of 3 participants in the CAB group for whom genotyping results are available developed INSTI resistance mutations. One participant had an integrase polymorphism.
- Participants in the TDF/FTC treatment group who experienced HIV seroconversion had evidence for NRTI, NNRTI and INI resistance on genotyping results, suggesting likely transmitted and possibly treatment-emergent resistance.

Patient-Reported Outcomes

- While injection site pain was more common in the CAB group, participants experienced a high level of overall satisfaction for a long-acting injectable, with dimensions such as convenience, flexibility, ease of use, and discretion being important factors.

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

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

Звіт про клінічне випробування - 29
Випробування ID-201739

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, 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	Фаза 3 подвійного сліпого дослідження безпеки та ефективності ін'єкційного каботегравіру тривалої дії у порівнянні з щоденним пероральним TDF/FTC для доконтактної профілактики у ВІЛ-інфікованих жінок (HPTN 084) Дослідження 201739 (HPTN 084)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період клінічного випробування	з [27 листопада 2017] - [05 листопада 2020]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Ботсвана, Кенія, Малаві, Південна Африка, е-Сватіні [колишній Свaziленд], Уганда та Зімбабве
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 3128 фактична кількість суб'єктів дослідження: 3224
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна

- Ефективність: Оцінити порівняльну ефективність перорального застосування каботегравіру/каботегравіру пролонгованої ін'єкційної суспензії для ін'єкцій (CAB/CAB LA) (пероральний прийом та ін'єкції, етапи 1 та 2) порівняно з щоденним пероральним прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату/емтрицитабіну (TDF/FTC) для профілактики вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-інфекції) (етапи 1 та 2).
- Безпека: Оцінити відносну безпеку перорального CAB/CAB LA (пероральна підготовка та ін'єкції, кроки 1 і 2) порівняно зі щоденним пероральним TDF/FTC для профілактики ВІЛ (етапи 1 і 2).

Вторинні

- Для порівняння захворюваності на ВІЛ серед учасників, які отримували пероральний CAB/CAB LA з щоденним пероральним TDF/FTC (Етапи 1, 2 і 3).
- Для оцінки відносної ефективності перорального CAB/CAB LA порівняно з пероральним TDF/FTC у підгрупах, визначених базовими факторами: віком, вірусом простого герпесу-2 (HSV-2), серостатом*, методом контрацепції* та індексом маси тіла (ВМІ).
- Описати та змодельовати зв'язок між захворюваністю на ВІЛ та концентрацією ліків у кожній групі.
- Для опису розподілу та корелятив концентрації препарату в кожній групі.
- Щоб порівняти прийнятність і переваги для CAB LA проти перорального TDF/FTC.

*ПРИМІТКА: Серостатус ВПГ-2 та аналіз ефективності підгрупи методів контрацепції виходять за межі цього звіту про клінічне дослідження (CSR) і будуть предметом окремого звіту.

Третинний

- Оцінити ризиковану сексуальну поведінку, виміряну за самооцінкою та рівнем випадків інфекцій, що передаються статевим шляхом (STI).
- Для порівняння Grade ≥ 2 частота несприятливих подій (НП) у жінок із вихідним ВМІ $< \geq 25$ кг/м², у кожній групі дослідження*.
- Щоб порівняти різницю у збільшенні ваги та ВМІ, по руках.
- Порівняти частоту вагітності та результати між групами.
- Оцінити показники резистентності ВІЛ до ліків серед учасників, які заразилися ВІЛ під час дослідження серед учасників, які отримували пероральний CAB/CAB LA проти перорального TDF/FTC.

	<ul style="list-style-type: none"> Для визначення концентрації в плазмі депо медроксипрогестерону ацетату (DMPA), норетистерону енантату (NET-EN) або етоногестрелу при одночасному застосуванні для контрацепції з досліджуваними продуктами (TDF/FTC або CAB LA)*. <p>*ПРИМІТКА: Ці аналізи виходять за межі CSR і будуть предметом окремого звіту.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це поточне рандомізоване, багатоцентрове, 2-рівневе, подвійне сліпе дослідження 3 фази з вивчення безпеки та ефективності CAB LA порівняно з TDF/FTC для профілактики інфікування ВІЛ у ВІЛ-інфікованих жінок в країнах Африки на південь від Сахари (SSA).</p> <p>Для кожного учасника було отримано інформовану згоду перед початком будь-яких процедур дослідження, включаючи будь-які скринінгові оцінки. Процедури скринінгу могли проводитися протягом 1 або більше візитів. Зарахування повинно відбутися протягом 45 днів з моменту забору зразків (за винятком визначення вірусного навантаження ВІЛ, яке повинно бути зібрано та отримано протягом 14 днів з моменту зарахування) для проведення клінічної та лабораторної оцінки та процедур.</p> <p>Відповідні учасники були рандомізовані 1: 1 в 1 з 2 груп і проходили наступні етапи (активні препарати виділені жирним шрифтом):</p> <p>Етап 1 – Фаза перорального введення</p> <ul style="list-style-type: none"> Ручка А – Щодня ротевір САР і оральне плацебо TDF/FTC протягом до 5 тижнів* плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо дотримання режиму та пропозицію презервативів. <p>*ПРИМІТКА: Для моніторингу переносимості та безпеки протягом 4 тижнів до введення ін'єкції та для врахування будь-яких затримок у результатах тестування було надано п'ять тижнів перорального САР.</p> <ul style="list-style-type: none"> Група В – щодня TDF/FTC і оральне САР плацебо протягом до 5 тижнів плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо дотримання режиму та пропозицію презервативів.

Будь-якого учасника, який став ВІЛ-інфікованим під час етапу 1 остаточного припинення використання досліджуваного продукту, було виключено з дослідження та направлено на лікування, пов'язане з ВІЛ.

Учасниці, у яких був перший позитивний тест на вагітність під час Етапу 1 (Тижня 2 або Тижня 4), могли перейти до Етапу 2, якщо наступний тест на вагітність, проведений через 4 тижні після початкового позитивного тесту на вагітність, визначив, що учасниця не була вагітною та дотримувались усіх інших вимог безпеки для переходу до етапу 2 були виконані.

Етап 2 - Фаза введення

- Група А – ін'єкції **СAB LA** у 2 моменти часу з інтервалом у 4 тижні та кожні 8 тижнів після цього та щоденне пероральне плацебо **TDF/FTC**, починаючи з 5-го тижня, плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо дотримання режиму та пропозицію презервативів. Ін'єкції склалися з 600 мг **СAB LA**, введених у вигляді однієї 3 мл внутрішньом'язової ін'єкції.
- Група В – щодня **оральний TDF/FTC** та внутрішньом'язово плацебо (відповідний носій, ідентичний об'єм активного ін'єкційного препарату в групі А), починаючи з 5-го тижня, плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо прихильності та пропозицію презервативів.

Етап 2 мав тривати, доки не буде досягнуто необхідної кількості кінцевих точок (114), приблизно через 81 тиждень після реєстрації останнього учасника, або доки не буде перетнуто межу зупинки.

Учасники, які передчасно припинили прийом досліджуваного продукту під час Етапу 2 з будь-якої причини, крім ВІЛ-інфекції, були переведені на відкритий **TDF/FTC** протягом 48 тижнів під час Етапу 2, а потім продовжували проходити щорічне тестування протягом Етапів 2 і 3 (див. нижче). для опису **Етап 3**).

Будь-якого учасника, який інфікувався ВІЛ під час етапу 2 остаточного припинення прийому досліджуваного продукту, направляли на лікування та спостерігали з інтервалом у квартал протягом приблизно 48 тижнів.

Підтверджені вагітності

Учасники з позитивним тестом на вагітність потребували підтвердження вагітності під час наступного візиту принаймні через чотири тижні. Усіх вагітних учасниць із підтвердженим позитивним результатом тесту на вагітність (через чотири тижні після початкового тесту на вагітність) розкривали, і кожні 12 тижнів проводили дослідження. Незалежно від рандомізації або моменту дослідження, усі вагітні учасниці повинні були потрапити на відкритий TDF/FTC під час першого візиту з позитивним результатом тесту на вагітність і, якщо це підтверджено, протягом вагітності та годування груддю. Жодній учасниці з позитивним тестом на вагітність не призначали CAB, CAB LA або CAB LA плацебо.

Після досягнення результату вагітності, якщо учасниця не годувала грудьми, вона могла відновити відкритий досліджуваний продукт і відвідування відповідно до SOE. Якщо учасниця, яка народила дитину під час дослідження, вирішила годувати грудьми, вона продовжувала відкриту TDF/FTC і спостерігалася відповідно до SOE. Після того, як учасниця закінчила грудне вигодовування, вона могла відновити досліджуваний продукт і відвідування відповідно до SOE. Незасліплені учасники мали можливість повернутися до продукту відкритого дослідження у своїй початковій групі рандомізації (або CAB LA, або пероральний TDF/FTC).

Перебої або припинення тривалої контрацепції (LARC)

У разі порушення контрацепції або якщо неможливо було надати докази контрацепції, учасникам надавали відкритий TDF/FTC протягом 4 тижнів, поки проводився тест на вагітність і вагітність виключалася. Учасники могли відновити сліпе дослідження продукту, коли вагітність була виключена одним або кількома тестами на вагітність.

Учасники, які припинили довгострокову контрацепцію та мали можливість завагітніти, отримували відкриту терапію TDF/FTC протягом періоду, протягом якого вони не отримували LARC протягом 48 тижнів, або під час зачаття та годування груддю. Учасники, які відновили довготривалу контрацепцію після перерви в досліджуваному продукті та у яких не було підтвердженої вагітності протягом цього періоду, могли відновити сліпий досліджуваний продукт (за початковою рандомізацією) після документування негативного тесту на вагітність і якщо були дотримані всі інші стандартні критерії візиту.

Етап 3 - Етап подальшого спостереження*

- Групи А і В – відкриті щодня TDF/FTC (щоб покрити хвіст ФК для учасників групи А) було надано не пізніше ніж через 8 тижнів після останнього візиту з ін'єкцією на термін до 48 тижнів плюс пакет профілактики ВІЛ, включаючи зниження поведінкового ризику та консультування щодо прихильності, а також пропозицію презервативів.

*ПРИМІТКА: Дослідження було розроблено таким чином, щоб включати Етап 3 після того, як буде досягнуто необхідної кількості випадків інфікування ВІЛ. Після завершення Етапу 3 усі учасники мали бути переведені до місцевих служб профілактики ВІЛ. Однак через відповідність попередньо визначеним критеріям припинення для переваги CAB LA над TDF/FTC сліпу, рандомізовану частину дослідження було зупинено достроково, на той час жоден учасник не був переведений на крок 3, запланований протоколом. Це дослідження триває на фазі відкритого розширення.

12. Основні критерії включення

Основні критерії включення включали жіночу стать при народженні, вік від 18 до 45 років на момент скринінгу, бажання та здатність надати інформовану згоду, бажання та здатність пройти всі необхідні процедури дослідження, нереактивні/негативні результати тесту на ВІЛ під час скринінгу та реєстрації, сексуально активний (тобто вагінальний статевий акт принаймні два окремі дні за 30 днів до скринінгу), оцінка ≥ 5 з використанням модифікованого показника ризику VOICE і відсутність планів щодо переміщення або виїзду з місця на ≥ 8 тижнів поспіль під час участі в дослідженні. Учасники повинні бути здорові, що підтверджується: розрахований кліренс креатиніну ≥ 60 мл/хв, поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBV) (HBsAg) негативний і придатний для вакцинації, аланінамінотрансфераза < 2 рази вище верхньої межі норми (ULN), загальний білірубін $\leq 2,5$ рази перевищує верхню межу норми, антитіла до вірусу гепатиту С (HCV) негативні, невагітні, відсутність захворювань, які могли б перешкодити проведенню дослідження, і відсутність вживання алкоголю чи речовин, які могли б завадити проведенню дослідження.

Якщо учасниця мала репродуктивний потенціал (визначається як жінки в пременопаузі, які не проходили процедуру стерилізації за власним звітом, таку як гістеректомія, двостороння овариєктомія, перев'язка маткових труб або сальпінгектомія), вона повинна мати негативний бета-хоріонічний гонадотропін людини (β -ХГЛ) тест на вагітність (чутливість ≤ 25 мМО/мл), проведені (і результати відомі) у той самий день, що й перед початком застосування досліджуваного продукту(ів), визначеного

протоколом, під час реєстрації. Учасниця повинна мати документальне підтвердження хірургічної стерилізації, АБО документальне підтвердження відсутності матки (наприклад, гістеректомія), АБО повинна погодитися на використання надійної форми довготривалої контрацепції під час випробування та протягом 52 тижнів після припинення прийому ін'єкційних препаратів тривалої дії, або через 30 днів після припинення прийому перорального досліджуваного продукту зі списку: внутрішньоматкова спіраль (IUD) або внутрішньоматкова система (IUD), яка відповідає <1% частоті відмов, як зазначено на етикетці продукту, гормональний контрацептив, яка відповідає <1% віддачі, коли використовувати послідовно та правильно, як зазначено на етикетці продукту (лише імпланти або ін'єкційні препарати; це виключає комбіновану оральну контрацепцію).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Досліджуваний препарат	Форма випуску та спосіб застосування	Номери партій виділеного досліджуваного препарату
СAB для перорального прийому	Таблетки по 30 мг Для перорального прийому	162401102 182407622 182409765 192416110
СAB LA	200 мг/мл Ін'єкційна суспензія	162400223 172406227 182409720 182408222 182412298 192413900 192413897 202418025

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

Досліджуваний препарат	Форма випуску та спосіб застосування	Номери партій виділеного досліджуваного препарату
Плацебо, що відповідає таблетованому СAB для перорального прийому	Плацебо, що відповідає таблетованому СAB для перорального прийому	172402358 182412417
Плацебо СAB, суспензія для ін'єкцій	Інтраліпідна 20% жирова емульсія	НД

	TDF/FTC для перорального прийому	Таблетка TDF 300 мг/FTC 200 мг Для перорального прийому	V1611B1 V1702B1 V1712B1 V1714B1 V1805B1 V1807B1 V1810B1 VSPZ B304020D B311070D B403462 B409371 B415875 B417967 B427427 B427428 6133702
	Плацебо, що відповідає таблетованому TDF/FTC для перорального прийому	Плацебо, що відповідає таблетованому TDF/FTC для перорального прийому	V1609B1 V1701B1 V1703B1 V1709B1 V1806B1 V1808B1 V1809B1
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Усі супутні ліки/препарати (відпускаються за рецептом і без рецепта), включаючи альтернативні/додаткові ліки/препарати (наприклад, трави, вітаміни тощо), які приймалися протягом 30 днів до реєстрації та будь-коли після цього під час участі в дослідженні, були зібрані в карті учасника дослідження та на дослідження CRF.		

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кінцева точка ефективності: Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапах 1 та 2 <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції на етапах 1, 2, та 3 • Кількість задокументованих випадків ВІЛ-інфекції в учасників у підгрупах із розподілом за базовим віком, статусом HSV-2*, методом контрацепції* та ВМІ $</\geq 25$ кг/м²* • Концентрація САВ в плазмі в учасників, рандомізованих на САВ/САВ LA • Концентрації TFV/TFV-DP у плазмі та сухому плямі крові (DBS) у підгрупі учасників, рандомізованих до TDF/FTC • Опитування ставлення та бажання використовувати САВ LA та TDF/FTC <p>*ПРИМІТКА: Серостатус HSV-2 та аналіз ефективності підгрупи методів контрацепції виходять за межі цього CSR і будуть предметом окремого звіту.</p> <p>* ПРИМІТКА: Порогове значення ВМІ було змінено з $</\geq 25$ кг/м² у протоколі до $</\geq 30$ кг/м² в SAP. Цю зміну було внесено для узгодження з аналізом і звітністю дослідження HPTN 083.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клініко-лабораторні побічні ефекти 2 ступеня або вище
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки щонайменше 3128 учасників планувався продемонструвати перевагу для первинної кінцевої точки.</p> <p><u>Первинний Аналіз ефективності:</u></p> <p>Модифікований ІТТ використовувався як первинна оцінка для порівняння ефективності. Таким чином, будь-який учасник, визначений як ВІЛ-інфікований до рандомізації, був виключений з аналізу. Рівень захворюваності на ВІЛ розраховувався як загальна кількість учасників із підтвердженою випадковою ВІЛ-інфекцією під час спостереження за кроком 1 і етапом 2 (через припинення сліпої частини дослідження),</p>

поділена на людино-роки, накопичені в кожній групі. Були розраховані 95% довірчі інтервали (CI).

Кумулятивну захворюваність протягом подальшого спостереження для кожної групи було розраховано з використанням оцінок ліміту продукту та нанесено на графік із 95% CI.

Ефективність лікування оцінювали як ефект лікування (TE) = 1 - HR. Коефіцієнт ризику (HR), що порівнював CAB LA проти TDF/FTC і 95% CI, було оцінено за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса з групою лікування як єдиною коваріантою, стратифікованою за місцем з використанням даних з кроків 1 і 2, розрізаючи дані на час, коли сліпа частина випробування була зупинена. Гіпотеза H_0 : HR = 1,0 проти H_a : HR \neq 1.0 з використанням $\alpha = 0,05$ було перевірено. Якщо кількість подій була невеликою (<40), тоді р-значення було підтверджено за допомогою тесту перестановки на основі 100 000 випадкових перестановок призначень лікування; якщо була суттєва різниця між перестановкою та асимптотичною процедурою, використовувалося р-значення перестановки.

Первинний Аналіз Безпека:

Первинне попередньо визначене порівняння безпеки між озброєннями ґрунтувалося на всіх ПР з

Максимальним ступенем ≥ 2 . Повідомлення даних про безпеку було описовим і включало всіх учасників, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Для аналізу безпечності продукту у сліпому дослідженні (OBSP) спостереження за побічними явищами цензурувалися після останньої ін'єкції перед припиненням або остаточним припиненням використання продукту, незалежно від будь-яких затримок ін'єкцій. Якщо припинення або постійне припинення продукту відбулося до їхньої першої ін'єкції, час спостереження учасника цензурували на дату припинення або остаточного припинення продукту 1 день. Якщо після першої ін'єкції відбулося припинення або постійне припинення використання продукту, час спостереження учасників цензурували через 6 тижнів після ін'єкції на 5-му тижні, якщо це була остання ін'єкція, або через 10 тижнів після останньої ін'єкції для наступних ін'єкцій.

Популяції для аналізу перераховані нижче.

Популяція	Визначення / Критерії
Рандомізована популяція	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники, які були рандомізовані.
Популяції ІТТ	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасники були рандомізовані, за винятком тих, хто був включений у дослідження неналежним чином.
mITT	<ul style="list-style-type: none"> Популяція ІТТ, за винятком тих, у кого було виявлено ВІЛ-інфекцію під час рандомізації.
Протокольна популяція (ПП)	<ul style="list-style-type: none"> Популяція mITT не включає всіх учасників з порушеннями протоколу, які були визнані такими, що виключаються з популяції за протоколом.
Ін'єкція (Етап 2) Ефективна популяція	<ul style="list-style-type: none"> Популяція mITT, яка отримала принаймні 1 ін'єкцію і була неінфікована на момент першої ін'єкції. <p>Період аналізу: Час спостереження включав час дослідження первинного аналізу з моменту першої ін'єкції до завершення фази сліпих ін'єкцій спостереження дослідження.</p>
Безпека	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники ІТТ, які отримали принаймні 1 дозу перорального або ін'єкційного препарату.
Ін'єкції (Етап 2) Безпека популяції	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники групи безпеки, які отримали принаймні 1 ін'єкцію під час етапу 2.
Поздовжня фармакокінетика (РК) САВ Концентрація Популяція	<p>Продовжню оцінку САВ РК у групі САВ проводили у 150 учасників, які отримували всі ін'єкції до 57-го тижня, відібраних за наступним регіональним розподілом</p> <ul style="list-style-type: none"> 40% цисгендерних жінок віком до 25 років на момент реєстрації 40% цисгендерних жінок віком від 25 до 30 років на момент зарахування 20% цисгендерних жінок \geq (більше або дорівнює) 30 років на момент зарахування <p>Ця популяція була використана для складання переліку концентрацій САВ і для розширення популяції, представленої в глобальному моделюванні САВ-LA РК.</p>
Популяція прихильності до лікування TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> Когорта з приблизно 400 учасників, випадково обраних на початковому етапі з групи перорального TDF/FTC.

	Вагітність населення	<ul style="list-style-type: none"> Усі учасники, які мали позитивний результат тесту на вагітність під час лікування 																																				
	Населення з підтвердженою вагітністю	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасниці, які отримали позитивний результат тесту на вагітність під час лікування, за яким послідував позитивний підтверджуючий результат тесту щонайменше через 4 тижні або підтвердження іншим методом (наприклад, УЗД, доношені або недоношені живі пологи або оцінка дослідника, що відповідає активній вагітності). 																																				
	Сероперетворювачі	<ul style="list-style-type: none"> Первинна популяція сероконвертерів- всі учасники ІТТ, які не були ВІЛ-інфіковані на момент рандомізації та набули ВІЛ-інфекцію під час первинного аналітичного спостереження. Популяція сероконвертерів- всі учасники ІТТ, які були визначені як ВІЛ-інфіковані під час рандомізації. 																																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Демографічні характеристики в цілому були схожими між групами лікування. Більшість учасників були чорношкірими, ≤ 35 років, і мав скринінговий модифікований показник ризику VOICE ≥ 5. Трохи більше половини учасників мали основного партнера, а більшість мали середню освіту.</p> <p>Демографічні дані учасників (рандомізована популяція)</p> <table border="1" data-bbox="1021 887 2112 1353"> <thead> <tr> <th>Демографічна характеристика</th> <th>CAB (N=1614)</th> <th>TDF/FTC (N=1610)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років), n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>26,0 (5,7)</td> <td>26,0 (5,8)</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>25,0</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>Мінімум, максимум</td> <td>18, 44</td> <td>18, 45</td> </tr> <tr> <td>від 18 до 25 років</td> <td>929 (58)</td> <td>921 (57)</td> </tr> <tr> <td>від 26 до 35 років</td> <td>547 (34)</td> <td>554 (34)</td> </tr> <tr> <td>від 36 до 45 років</td> <td>138 (9)</td> <td>135 (8)</td> </tr> <tr> <td>< 25 років</td> <td>800 (50)</td> <td>794 (49)</td> </tr> <tr> <td>Модифікований показник ризику VOICE під час скринінгу, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><5</td> <td>327 (20)</td> <td>345 (21)</td> </tr> <tr> <td>≥ 5</td> <td>1287 (80)</td> <td>1265 (79)</td> </tr> </tbody> </table>		Демографічна характеристика	CAB (N=1614)	TDF/FTC (N=1610)	Вік (років), n			Середнє значення (SD)	26,0 (5,7)	26,0 (5,8)	Медіана	25,0	25,0	Мінімум, максимум	18, 44	18, 45	від 18 до 25 років	929 (58)	921 (57)	від 26 до 35 років	547 (34)	554 (34)	від 36 до 45 років	138 (9)	135 (8)	< 25 років	800 (50)	794 (49)	Модифікований показник ризику VOICE під час скринінгу, n (%)			<5	327 (20)	345 (21)	≥ 5	1287 (80)	1265 (79)
Демографічна характеристика	CAB (N=1614)	TDF/FTC (N=1610)																																				
Вік (років), n																																						
Середнє значення (SD)	26,0 (5,7)	26,0 (5,8)																																				
Медіана	25,0	25,0																																				
Мінімум, максимум	18, 44	18, 45																																				
від 18 до 25 років	929 (58)	921 (57)																																				
від 26 до 35 років	547 (34)	554 (34)																																				
від 36 до 45 років	138 (9)	135 (8)																																				
< 25 років	800 (50)	794 (49)																																				
Модифікований показник ризику VOICE під час скринінгу, n (%)																																						
<5	327 (20)	345 (21)																																				
≥ 5	1287 (80)	1265 (79)																																				

Раса, n (%)		
Азіатська раса	2 (<1)	3 (<1)
Чорношкірі або афро-американці	1612 (> 99)	1606 (> 99)
Європеїдна раса	0 (0)	1 (<1)
Етнічна приналежність, n (%)		
Не Латиноамериканці або латиноамериканці	1614 (100)	1610 (100)
Стать призначається при народженні		
Чоловіча	0	0
Жінки	1614 (100)	1610 (100)
Самовизначена стать		
Чоловіча	0	3 (<1)
Жінки	1612 (> 99)	1607 (> 99)
Трансгендерний чоловік (від жінки до чоловіка)	2 (<1)	0
Сімейний стан		
Одружений/Цивільний союз/Юридичне партнерство	169 (10)	174 (11)
Проживання з основним або основним партнером	106 (7)	118 (7)
Є основний або основний партнер, не живуть разом	869 (54)	860 (53)
Неодружений/розлучений/вдівець	465 (29)	454 (28)
Інше	5 (<1)	4 (<1)
Зайнятість		
Повна зайнятість	236 (15)	220 (14)
Неповна зайнятість	215 (13)	207 (13)
Не працює	1163 (72)	1183 (73)
Вища освіта		
Без навчання	20 (1)	12 (1)
Початкова школа	251 (16)	255 (16)
Середня школа	1154 (71)	1182 (73)
Технічна підготовка	48 (3)	41 (3)
Коледж/університет або вище	141 (9)	120 (7)
BMI (кг/м ²)		
Середнє значення (SD)	27 (6,2)	27 (5,9)

Медіана	25,7	25,6
Мінімум, максимум	16,4, 54,3	15,0, 51,3
<30	1149 (71)	1180 (73)
≥30	465 (29)	430 (27)

а. Чорношкірий або афроамериканець є расовою категорією FDA. У цьому дослідженні не було афроамериканських учасників.

20. Результати ефективності

Ефективність:

Аналіз первинної ефективності продемонстрував, що режим PrEP CAB LA, який вводиться кожні 2 місяці, є кращим ($p < 0,0001$) порівняно з щоденним пероральним режимом TDF/FTC у запобіганні зараженню ВІЛ-1, виходячи з частоти інфікування ВІЛ-1 у кроках 1 і 2. Відношення ризиків 0,11 (95% CI: 0,04, 0,31) в аналізі вказує на 89% зниження частоти ВІЛ-інфекцій для учасників, рандомізованих для отримання CAB, порівняно з учасниками, рандомізованим для отримання TDF/FTC.

Відповідно до результатів первинного аналізу ефективності, допоміжний аналіз із цензуруванням OBSP (на сліпому досліджуваному продукті) популяції ефективності ін'єкційного етапу 2 продемонстрував, що схема CAB була кращою ($p = 0,0034$) порівняно зі схемою TDF/FTC для профілактики зараження ВІЛ на етапі 2; цей аналіз включає лише учасників, які почали ін'єкції. Коефіцієнт ризику 0,05 (95% CI: 0,01, 0,37) у цьому аналізі вказує на зниження рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію на 95% у групі CAB порівняно з групою TDF/FTC, в той час як учасники залишалися на сліпому ін'єкційному досліджуваному препараті.

Короткий опис моделі регресії пропорційних ризиків Кокса для часу до інфікування

	CAB	TDF/FTC	Відношення ризиків (95% CI) ^a	Перевага р-значення
Населення mITT^b				
n	1614	1610		
Кількість інфікованих учасників	4	36	Регресія Кокса	
			0,11 (0,04, 0,31)	<0,0001
			З поправкою на зміщення, з поправкою на ранню зупинку ^a	

			0,12 (0,05, 0,31)	<0,0001
Пацієнт-років	1961	1946		
Рівень захворюваності (на 100 людино-років [PY])	0,20	1,85		
95% СІ для рівня захворюваності ^d (за 100 PY)	0,06, 0,52	1,30, 2,56		
Популяція ефективності етапу 2 ін'єкції (на продукті сліпого дослідження)				
n	1495	1494		
Кількість інфікованих учасників	1 р. ^e	20	0,05 (0,01, 0,37)	0,0034
Пацієнт-років	1413	1431		
Рівень захворюваності (на 100 PY)	0,07	1,40		
95% СІ для рівня захворюваності ^d (за 100 PY)	0,00, 0,39	0,85, 2,16		

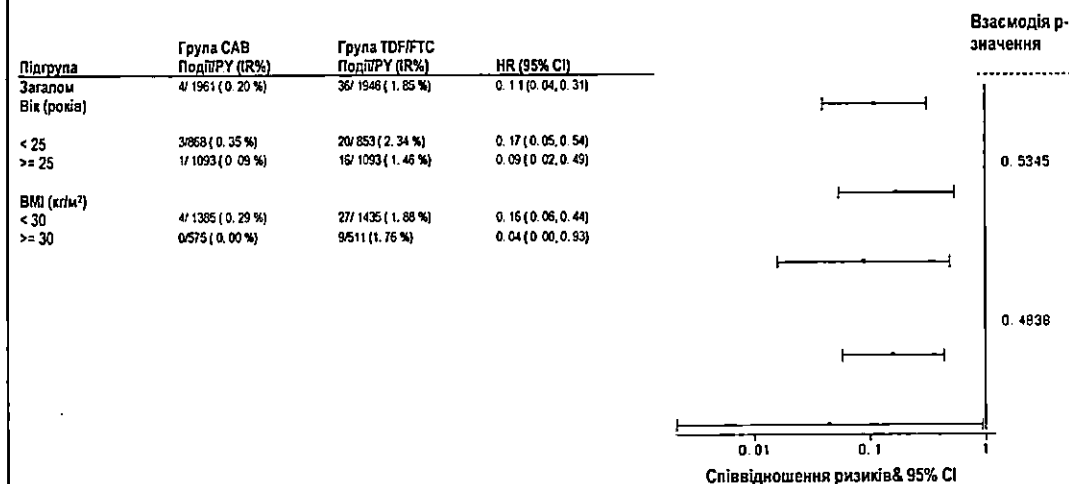
Примітка: Значення р-величин є двосторонніми.

- Відношення ризиків <1,0 вказує на нижчий ризик на САВ порівняно з TDF/FTC. Коефіцієнт ризику базується на моделі пропорційних ризиків Кокса, стратифікованої за місцем.
- Аналіз ефективності з використанням mITT популяції включає дані з кроків 1 і 2, а також від учасників, які повністю припинили використання досліджуваного продукту та перейшли до щорічного спостереження на етапі 1 або 2.
- Коригований на зміщення коефіцієнт ризику, СІ та р-значення враховують схему групового послідовного випробування та рішення припинити випробування під час другого проміжного аналізу. Це було розраховано за межами цього звіту з використанням додаткових даних з першого проміжного аналізу, який не є частиною пакета даних для подання, використаного для цього звіту.
- 95% СІ для рівня захворюваності розраховували за допомогою точного методу Пуассона.
- Аналіз із цензуруванням OBSP не враховував 1 із 2 учасників, у яких відбулася сероконверсія під час Етапу 2; 1 із цих учасників мав декілька відкладених ін'єкцій за межами дозволених вікон протоколу, і час спостереження за аналізом OBSP був цензурований під час останньої невідкладеної ін'єкції, що призвело до того, що подія сероконверсії для цього учасника не враховувалася в аналізі OBSP.

Результати аналізу за протоколом, проведеного з використанням популяції за протоколом (PP), також підтвердили результати первинного аналізу та продемонстрували, що схема САВ LA була кращою ($p < 0,0001$) за пероральний режим TDF/FTC для профілактики зараження ВІЛ1 під час кроків 1 і 2 (HR: 0,11; 95% СІ: 0,04, 0,31).

Висновки підгрупового аналізу ключових підгруп (вік < проти ≥ 25 років та індекс маси тіла [ВМІ] < проти ≥ 30 кг/м²) узгоджувалися із загальним порівнянням. Як показано на лісовій ділянці, для кожної категорії підгрупи, було спостерігається нижчий рівень інфікування ВІЛ-1 для учасників групи САВ відносно учасників групи TDF/FTC.

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



Примітка: Співвідношення ризиків і графіки створені з окремих моделей пропорційних ризиків Кокса для кожної підгрупи, з групою лікування як основним ефектом і стратифікованими за місцем. Р-значення для кожної підгрупи отримано з тесту типу III терміну взаємодії в моделі пропорційних ризиків Кокса для всієї популяції з групою лікування та підгрупою як основним ефектом та взаємодією групи лікування за підгрупами.

Примітка: Метод Ферта використовувався для оцінки коефіцієнта ризику та довірчого інтервалу, коли в підгрупі було 0 інфекцій.

Примітка: Аналіз ефективності з використанням mITT Population включає дані з кроків 1 і 2, а також від учасників, які повністю припинили використання досліджуваного продукту та перейшли до щорічного спостереження на етапі 1 або 2.

Фармакокінетика:

Популяція сероконверсії САВ

Під час проміжного аналізу (05 листопада 2020 р.) у 4 із 1614 учасників, рандомізованих у САВ, було підтверджено ВІЛ-інфекцію, що призвело до рівня інфікування 0,20/100 РУ. Усі доступні зразки плазми від реєстрації до проміжного аналізу, включаючи візити після припинення використання продукту дослідження САВ, були проаналізовані для кожного учасника в популяції сероконверсії.

Два учасники заразилися ВІЛ під час фази активної ін'єкції дослідження (Етап 2). В одного учасника було зроблено 3 відкладені ін'єкції за межами дозволених вікон протоколу з 5,7-тижневим інтервалом між ін'єкціями 1 і 2, 15,1-тижневим інтервалом між ін'єкціями 5 і 6 і 16,1-тижневим інтервалом між ін'єкціями 8 і 9; під час ін'єкційної фази дослідження концентрація САВ у плазмі була >8x РА-ІС90 під час усіх візитів до першого ВІЛ-позитивного візиту на 73-му тижні, коли САВ у плазмі становила 0,416 $\mu\text{г}/\text{мл}$ (1-4x РА-ІС90).

Один учасник мав концентрацію САВ у плазмі 0,557 $\mu\text{г}/\text{мл}$ (1-4x РА-ІС90) і 0,841 $\mu\text{г}/\text{мл}$ (4-8x РА-ІС90) на тижні 6 і 9, відповідно, через 1 і 4 тижні після початкової ін'єкції. Подальші концентрації становили >8x РА-ІС90 через перше ВІЛ-позитивне відвідування на 33-му тижні, коли концентрація САВ у плазмі становила 2,58 $\mu\text{г}/\text{мл}$.

Двоє учасників отримали ВІЛ-інфекцію за відсутності нещодавнього контакту з САВ; ніхто не отримував ін'єкції САВ LA. Один учасник мав концентрації САВ у плазмі крові, які не піддавалися кількісному вимірюванню, під час усіх відвідувань, які підлягали оцінці; перше ВІЛ-позитивне відвідування відбулося через 10,9 тижня після реєстрації (7,4 тижня після завершення етапу 1).

Один учасник не дотримувався орального САВ і мав 2 кількісно визначені концентрації <1x РА-ІС90 (0,166 $\mu\text{г}/\text{мл}$) і 1 між 1-4x РА-ІС90 (0,664 $\mu\text{г}/\text{мл}$) під час перорального введення (ОІ). Ця учасниця завагітніла приблизно через 4 тижні після зарахування, і їй запропонували відкритий TDF/FTC. Перше ВІЛ-позитивне відвідування для цього учасника відбулося через 57,1 тижня після реєстрації та через 52 тижні після останньої концентрації САВ у плазмі крові.

Учасники з сероконверсією під час активних ін'єкцій (крок 2) (популяція сероконверсії САВ)

Загальна кількість ін'єкцій	Кількість ін'єкцій до встановлення ВІЛ+	ВІЛ+ візит	Δ Час від візиту ВІЛ+ та попередньої ін'єкції	Plasma САВ (μг/мл)	
				Тиждень 9	ВІЛ+ візит
9	8	Тиждень 73	16 тижнів	4,04	0,416
5	4	Тиждень 33	8 тижнів	0,841	2,58

САВ Поздовжня популяція РК

Цікаві зразки плазми були попередньо відібрані для включення в поздовжній фармакокінетичний аналіз САВ LA, щоб отримати додаткові дані в групах, недостатньо представлених у програмі САВ. Вибрані учасники та часові точки для аналізу не призначені для представлення даних усієї популяції учасників, рандомізованих до дослідницької групи САВ. Учасники були відібрані для включення в популяцію лонгітюдного дослідження на основі своєчасного отримання ін'єкцій (протягом 1 тижня після запланованих візитів) до 57-го тижня, без пропущених ін'єкцій. Висока варіабельність на 5-му тижні до початкової ін'єкції може вказувати на низьку комплаєнтність до перорального САВ під час OLI.

Підсумок концентрацій САВ у плазмі під час окремих візитів після САВ LA в учасників <25 років і ≥25 років і в цілому (САВ Longitudinal PK Population, n=150)

Візит	Вік < 25 років а (N=60)		Вік ≥ 25 років ^b (N=90)		Загалом (N=150)	
	n/ приписаний ^a	Plasma CAB (μг/мл)	n/ приписаний ^a	Plasma CAB (μг/мл)	n/ приписаний ^a	Plasma CAB (μг/мл)
Тиждень 5 (ін'єкція перед дозою 1) (24 години після останньої пероральної дози)	60/4	2,35 [1,35 4,07] (964)	89/2	3,70 [2,70 5,08] (293)	149/6	3,08 [2,30 4,11] (486)
Тиждень 6 (через 1 тиждень після ін'єкції 1)	37/0	1,75 (1,43, 2,15) (68)	60/0	1,38 (1,17, 1,62) (69)	97/0	1,51 [1,33 1,72] (70)
Тиждень 9 (ін'єкція перед дозою 2) (Після початкової ін'єкції)	60/0	1,53 [1,30 1,81] (71)	89/0	1,44 [1,29 1,61] (56)	149/0	1,48 [1,35 1,62] (62)
Тиждень 17 (ін'єкція перед дозою 3)	60/1	2,05 [1,67 2,52] (93)	88/0	2,07 [1,91 2,23] (37)	148/1	2,06 [1,88 2,26] (62)
Тиждень 25 (ін'єкція перед дозою 4)	38/0	2,72 [2,42 3,05] (37)	61/0	2,26 [2,08 2,45] (33)	99/0	2,42 [2,26 2,59] (35)
Тиждень 41 (ін'єкція перед дозою 6)	60/0	2,84 [2,60 3,11] (35)	90/0	2,40 [2,25 2,56] (31)	150/0	2,57 [2,44 2,71] (34)
Тиждень 42 (через 1 тиждень після ін'єкції 6)	60/1	3,40 [2,75 4,19] (97)	88/1	3,21 [2,78 3,71] (77)	148/2	3,28 [2,91 3,70] (85)

Тиждень 49 (ін'єкція перед дозою 7)	22/0	2,78 [2,31 3,35] (44)	28/1	2,01 [1,35 3,00] (138)	50/1	2,32 [1,83 2,93] (100)
Тиждень 57 (ін'єкція перед дозою 8)	16/0	3,25 [2,77 3,81] (31)	34/0	2,45 (2,14, 2,80] (40)	50/0	2,68 [2,41 2,98] (39)

Середнє геометричне [95% CI (CVb%)

- Медіана (діапазон) 21 (від 18 до 24) років
- Медіана (діапазон) 27,5 (від 25 до 43) років
- Значення NQ були приписані до ½ LLOQ (0,0125 µg/ml) для статистичних підсумків.

TDF/FTC сероконверсія населення

TFV плазми та внутрішньоеритроцитарний TFV-DP у DBS оцінювали в учасників з інцидентом інфекції, рандомізованих у групу TDF/FTC. DBS був відібраний рідко. На основі результатів як плазми, так і DBS, 1/36 учасників дали концентрації препарату, що відповідають ≥4 дози/тиждень у час, найближчий до першого ВІЛ-позитивного візиту.

Популяція прихильності до лікування TDF/FTC

Загалом 44% (843/1912) досліджених зразків показали концентрацію TFV у плазмі, що відповідає 7 дозам на тиждень, а 52% (1001/1912) оцінених зразків показали концентрацію TFV у плазмі, що відповідає ≥4 дози на тиждень; короткочасне дотримання 7 доз на тиждень знизилося з 62% (249/404) на 4-му тижні до 35% (40/114) на 81-му тижні та дотримання ≥4 дози на тиждень зменшилися з 72% (291/404) на 4-му тижні до 39% (45/114) на 81-му тижні. У середньому за візитами 46% (196/404) учасників у популяції прихильників TDF/FTC мали концентрації TFV у плазмі, що відповідають 7 дозам на тиждень.

Завдяки рідкісному відбору зразків DBS з 24-тижневими інтервалами було менше концентрацій TFV-DP, ніж концентрацій TFV у плазмі, доступних для популяції прихильників TDF/FTC. Загалом, 5% (59/1090) оцінених зразків DBS дали концентрації TFV-DP, що відповідають 7 дозам на тиждень, а 26% (280/1090) оцінених зразків дали концентрації TFV-DP, що відповідають ≥4 дози на тиждень. Дотримання 7 доз на тиждень знизилося з 9% (32/365) на 4-му тижні до 5% (6/115) на 81-му тижні, а прихильність ≥ 4 дози на тиждень зменшилися з 41% (151/365) на 4-му тижні до 18% (21/115) на 81-му тижні. У середньому за візитами 3% (11/395) учасників у популяції

	<p>прихильників TDF/FTC мали концентрації DBS TFV-DP, що відповідають 7 дозам на тиждень.</p> <p>Резистентність ВІЛ до лікарських засобів:</p> <p>На момент проміжного аналізу (05 листопада 2020 р.) у групі САВ було виявлено 4 випадки інфікування ВІЛ. Дві інфекції сталися у жінок, які не приймали пероральні САВ і не робили ін'єкцій, і 2 - під час ін'єкційної фази дослідження; 36 інфекцій сталися в групі TDF/FTC.</p> <p>Результати генотипування ВІЛ були доступні для трьох із чотирьох учасників групи САВ. У одного з трьох учасників при першому візиті з наявною віремією було виявлено мутацію інтегрази (L74I). Ця мутація вважається поліморфізмом і була виявлена в декількох учасників групи TDF/FTC.</p> <p>Результати генотипування ВІЛ були отримані для 33 із 36 випадкових інфекцій у групі TDF/FTC. Один учасник мав стійкість як доNRTI, так і до NNRTI. Лише вісім інших учасників мали стійкість до NNRTI. У 10 зразках виявлено мутації/поліморфізм INSTI.</p> <p>Результати, про які повідомляє пацієнт:</p> <p>Вторинні кінцеві точки цього дослідження допомагають в інтерпретації даних з безпеки та забезпечують надійну перспективу, орієнтовану на учасника. Хоча прямі порівняння між різними способами введення були неможливими через дизайн дослідження, прийнятність учасниками ін'єкційного досліджуваного продукту оцінювалася протягом усього періоду дослідження. Незважаючи на те, що біль у місці ін'єкції був більш поширеним у групі САВ, учасники повідомили про високий рівень загального задоволення ін'єкційним препаратом тривалої дії, при цьому важливими факторами були такі параметри, як зручність, гнучкість, легкість використання та обережність</p>
21. Результати безпеки	<p>Однакові частки учасників в обох групах лікування повідомили про принаймні одну ПП під час прийому сліпого досліджуваного препарату (Кроки 1 і 2 OBSP). В обох групах лікування повідомлялося про однакову частоту не пов'язаних з препаратами ISR ПП в обох групах. Більша частка респондентів з групи САВ пережили події ISR порівняно з респондентами з групи TDF/FTC. За винятком ISR, однакові частки учасників в обох групах лікування зазнали принаймні одного ПП 2-го ступеня або вище.</p>

Загальне резюме побічних ефектів OBSP – (поширення побічних ефектів OBSP на етапах 1 і 2 – показники безпеки; OBSP ISR на етапі 2 – популяція показників безпеки ін'єкцій)

	CAB (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Будь-яка ПР	1556 (96)	1540 (96)
ПР що пов'язані з лікарським засобом	1098 (68)	1014 (63)
Будь-які ПР, за винятком ISR	1554 (96)	1540 (96)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	980 (61)	998 (62)
ISR ПР ^а	578(38) ^A	166(11) ^A
ISR ПР, пов'язаний з наркотиками ^а	575(38) ^A	163(11) ^A
Будь-які ПР від 2 до 5 ступеня	1489 (92)	1480 (92)
ПР від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками	903 (56)	848 (53)
ПР від 2 до 5 ступеня, за винятком ISR	1482 (92)	1478 (92)
ПР від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками за винятком ISR	833 (52)	841 (52)
ISR ПР від 2 до 5 ступеня ^а	196(13) ^A	27(2) ^A
ПР ISR від 2 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками ^а	192(13) ^A	25(2) ^A
Будь-які ПР від 3 до 5 ступеня	265 (16)	274 (17)
ПР від 3 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками	86 (5)	99 (6)
ПР від 3 до 5 ступеня, за винятком ISR	264 (16)	274 (17)
ПРи від 3 до 5 ступеня, - пов'язані з наркотиками, за винятком ISR	85(5) ^A	98(6) ^A
ISR ПР від 3 до 5 ступеня ^{а, b}	1 (<1)	1 (<1)
ПР ISR від 3 до 5 ступеня, пов'язані з наркотиками ^а	1 (<1) ^а	1 (<1) ^а
ПР, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	17 (1)	22 (1)
ПР що пов'язані з лікарським засобом, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	0	0
ISR, що призводить до припинення прийому досліджуваного препарату	0	0

Будь-яке СПЯ	25 (2)	33 (2)
СПЯ що пов'язані з лікарським засобом	1 (<1)	3 (<1)
Смертельні СПЯ	2 ^c	0
Смертельні СПЯ, пов'язані з наркотиками	0	0

- a. N у цій категорії - це кількість учасників, які отримали принаймні одну ін'єкцію досліджуваного препарату (популяція Етап 2 безпеки ін'єкцій) лише на Етапі 2 (CAV: N=1519, TDF/FTC: N= 1516).
- b. Жоден учасник не зазнав ISR 4 або 5 ступеня, а 1 учасник у кожній групі лікування зазнав 1 або більше ISR 3 ступеня.
- c. Додатковий ПР (гіпертонічна хвороба серця) був зареєстрований під час етапу 2 без OBSP.

Первинні аналізи кінцевих точок безпеки включали клінічні ПР 2-го ступеня або вище та лабораторні ПР під час 1-го та 2-го етапів. Під час етапів 1 і 2 OBSP у більшості учасників спостерігалися події 2-го ступеня або вище (92% учасників у групах CAV і TDF/FTC). Найчастішим побічним ефектом 2 або вище ступеня в обох групах було зниження ниркового кліренсу креатиніну, про яке повідомлялося з порівнянною частотою в обох групах.

Первинний аналіз побічних явищ 2 або вищого ступеня OBSP, які виникли щонайменше у 5% учасників будь-якої групи лікування – кроки 1 і 2 (популяція безпеки)

Переважаючий термін	CAV (N=1614) n (%)	TDF/FTC (N=1610) n (%)
Кількість учасників з будь-якою ПР 2 клас або вище	1489 (92)	1480 (92)
Нирковий кліренс креатиніну знижений	1160 (72)	1192 (74)
Креатинін у крові підвищений	339 (21)	324 (20)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	235 (15)	265 (16)
Головний біль	221 (14)	221 (14)
Інфекції сечовивідних шляхів	210 (13)	196 (12)
Біль у місці введення	172 (11)	19 (1)
Амілаза підвищена	166 (10)	142 (9)
Сечостатева хламідійна інфекція	146 (9)	147 (9)
Дисфункціональні маткові кровотечі	146 (9)	142 (9)
Зниження рівня глюкози крові	145 (9)	146 (9)
Вульвовагінальний кандидоз	125 (8)	145 (9)

Трихомонадний вульвовагініт	123 (8)	108 (7)
Хламідійна інфекція	107 (7)	138 (9)
Біль у спині	103 (6)	105 (7)
Метрорагія	91 (6)	82 (5)
Менорагія	89 (6)	90 (6)
Креатинфосфокіназа крові підвищена	86 (5)	68 (4)
Виділення з піхви	80 (5)	56 (3)
Аномальна втрата ваги	79 (5)	103 (6)
Гастроентерит	76 (5)	74 (5)
Назофарингіт	75 (5)	84 (5)
Підвищення рівня глюкози крові	75 (5)	47 (3)
Фосфор у крові знизився	58 (4)	81 (5)

Примітка: РТ перераховані в порядку зменшення частоти в групі САВ.

Примітка: Побічні ефекти були закодовані до бажаного терміну за допомогою словника кодування MedDRA версії 23.1

Найпоширенішою подією, пов'язаною з прийомом препарату, за визначенням дослідника, було зниження ниркового кліренсу креатиніну в обох групах лікування (43% учасників як у групах САВ, так і в групах TDF/FTC).

Загалом 3 учасники (усі в групі САВ і про жодного не повідомлялося в групі TDF/FTC) померли, 2 під час етапу 2 OBSP (РТs гіпертонічна хвороба серця та головний біль) і 1 під час етапу 2 Non-OBSP (РТ цереброваскулярний інсульт). Жодна зі смертей не була визнана дослідником пов'язаною з прийомом досліджуваного препарату.

Частота побічних ефектів, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, СПЯ та смертельних випадків була низькою в обох групах лікування. Частка учасників із СПЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, була низькою в обох групах лікування.

Як і очікувалося при внутрішньому введенні, повідомлялося про ISR під час фази ін'єкції. Захворюваність і тяжкість з часом зменшилися. ISR повідомлялося частіше в групі САВ порівняно з групою TDF/FTC. Більшість ISR були 1 і 2 ступеня, і дослідник вважав їх пов'язаними з досліджуваним препаратом, але жоден не був повідомлений як серйозний. Жоден учасник групи САВ не мав ISR, які призвели до припинення прийому досліджуваного препарату.

Кількість учасників, які зазнали гепатотоксичності AESI, зареєстрованої як побічний ефект, була збалансованою в обох групах лікування (1 у CAB та 2 у TDF/FTC). Один випадок гепатотоксичності AESI, що стався в групі CAB, був серйозним, дослідник вважав його не пов'язаним з досліджуваним препаратом і мав 4 ступінь тяжкості. У 1 із 2 учасників групи TDF/FTC спостерігалася гепатотоксичність 3 ступеня, яка була повідомлена як серйозна та вважалася дослідником пов'язаною з досліджуваним препаратом.

З 33 учасників, у яких спостерігалися випадки відміни досліджуваного препарату, пов'язані з печінкою, 8 учасників, які отримували CAB, були оцінені ННАС як "вірогідні" DILI (n=1) або "можливі" DILI (n=7). 7 учасників, які отримували TDF/FTC, були оцінені ННАС як «ймовірне» МУП (n=2) або «можливе» МУП (n=5).

Частка учасників, які повідомили про гіперчутливість (HSR) AESI та про висипання AESI, була збалансованою між групами лікування (HSR: <1% учасників у групах CAB і TDF/FTC і Rash: 4% учасників як у групах CAB, так і в групах TDF/FTC) і відсутність повідомлених подій призвели до припинення прийому досліджуваного препарату.

- Загалом, <2% в обох групах лікування (CAB: 25 учасник; TDF/FTC: 21 учасник) зазнав побічних ефектів міалгії, пов'язаних із прийомом ліків. Більшість подій, пов'язаних із застосуванням препарату, у групі CAB виникали через >5 днів після побічних ефектів болю в місці ін'єкції.

Частка учасників з нервово-психічними розладами була подібною в обох групах лікування. Нейропсихіатричні AESI, які спостерігалися у >1% учасників, були AESI розладів сну (5% учасників у групах CAB та TDF/FTC). Усі інші нейропсихіатричні AESI виникли в <1% учасників.

Загалом спостерігалася збільшення середньої ваги в обох групах лікування з дещо вищим збільшенням ваги в групі CAB. Учасники обох груп, які досягли 105-го тижня, продемонстрували подібне збільшення середнього збільшення ваги порівняно з початковим рівнем.

Огляд AESI при судомах не виявив дисбалансу між групою CAB і групою TDF/FTC у частці учасників, які зазнали цих AESI. Жоден учасник не повідомив про РТ

	<p>рабдоміолізу або AESI панкреатиту. Крім того, клінічно значущого впливу CAB на лабораторні показники креатиніну або кліренсу креатиніну не було.</p> <p>Оцінка функції нирок не виявила дисбалансу між групою CAB і групою TDF/FTC при оцінці впливу на креатинін AESI або PTs підвищення креатиніну в крові та зниження ниркового кліренсу креатиніну.</p> <p>Загалом у 72 учасниць було 77 вагітностей (49 були підтвердженими вагітностями, 20 закінчилися до підтверджувального тесту, а 8 очікували підтвердження станом на момент обрізання даних для цього звіту). Частота та типи (наприклад, позаматкова вагітність, мертвонародження та планові або спонтанні аборти) були подібними в групах CAB та TDF/FTC.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><u>Ефективність</u></p> <p>Дані про ефективність HPTN 084 демонструють клінічно значущий і статистично значущий вплив на профілактику випадкових ВІЛ-інфекцій у цисгендерних жінок:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первинний аналіз із застосуванням mITT Population показав, що режим PrEP, що містить CAB LA, який вводиться кожні 2 місяці, є кращим ($p < 0,0001$) порівняно з щоденним пероральним прийомом TDF/FTC у запобіганні зараженню ВІЛ-1 у цисгендерних жінок групи ризику. • З 40 випадків ВІЛ-інфекції, зареєстрованих на етапах 1 і 2, 4 сталися в групі CAB (рівень захворюваності 0,20 на 100 ПТВ) і 36 - в групі TDF/FTC (рівень захворюваності 1,85 на 100 PY). • Первинний аналіз продемонстрував зниження ризику інфікування ВІЛ-1 на 89% у групі CAB порівняно з групою TDF/FTC. Сильний ефект лікування, що спостерігався в первинному аналізі, відповідає високому рівню захисту від інфікування ВІЛ-1 при застосуванні CAB LA. • У популяції Ефективності ін'єкційних програм 2-го етапу з цензурою OBSP спостерігалось зниження рівня захворюваності на ВІЛ-1 у групі CAB на 95% порівняно з групою TDF/FTC.

- Для популяції за протоколом було зафіксовано зниження захворюваності на ВІЛ-1 у групі САВ на 89% порівняно з групою TDF/FTC.
- Відносні показники інфікування ВІЛ-1 на Етапі 2 відповідали загальному ефекту лікування на Етапах 1 і 2, демонструючи меншу кількість випадків інфікування ВІЛ-1 у групі САВ порівняно з групою TDF/FTC.
- Загальний рівень інфікування ВІЛ у підгрупах, проаналізованих за віком та індексом маси тіла, включаючи учасників віком <25 років, відповідав загальному спостережуваному ефекту лікування, демонструючи для всіх підгруп нижчий рівень інфікування ВІЛ-1 в учасників, рандомізованих до групи САВ, порівняно з учасниками, рандомізованими до групи TDF/FTC.

Безпека

- Схема САВ PrEP загалом добре переносилася з аналогічною частотою ПР у порівнянні з групою TDF/FTC, за винятком більшої частоти ІР у групі САВ.
- Частка учасників, які зазнали СПЯ, була низькою та однаковою в обох групах.
- Після виключення ISR, про ПР, ПР 2-5 ступенів, ПР, пов'язані з прийомом лікарських засобів, та ПР, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, повідомлялося з однаковою частотою в обох групах пацієнтів, які приймали САВ та TDF/FTC.
- Загалом, ін'єкції САВ добре переносилися. Побічні реакції, як правило, були легкими (1-2 ступеня) та короткочасними і не призводили до відміни досліджуваного препарату.
- Частота нудоти (5%) і блювання (3%) у групі САВ була меншою, ніж у групі TDF/FTC (10% і 6% відповідно).
- Частота гіпертермії була низькою та подібною як у групі САВ, так і в групі TDF/FTC у цьому дослідженні. У HPTN.084 не було встановлено тимчасового зв'язку між подіями Ruxehia Plus із ISR або подіями Ruxehia Plus із візитами для ін'єкції.
- Був один учасник, який пережив серйозну гепатотоксичність AESI у групі САВ, яку дослідник вважав не пов'язаною з досліджуваним препаратом, і один учасник із серйозною гепатотоксичністю AESI у групі TDF/FTC, яку дослідник вважав пов'язаною. Серед припинення прийому досліджуваного препарату,

пов'язаного з печінкою, оціненого ННАС, порівнянну кількість цих подій було оцінено як ймовірні або можливі DILI у групах лікування.

- Жодних доказів ризику HSR при САВ не спостерігалось. Ні в одній групі не повідомлялося про AESI HSR як СПЯ. <1% учасників зазнали 2 HSR AESI, які були оцінені дослідником як пов'язані в групі САВ, і 9 були оцінені як пов'язані в групі TDF/FTC. Ці події не були типовими HSR.
- Загалом частка учасників, у яких спостерігалися висипання AESI, включаючи явища, пов'язані з прийомом препарату, була низькою та переважно мали 1 або 2 ступінь інтенсивності, без жодних подій, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, для обох груп.
- Збільшення ваги було подібним в обох групах лікування зі збільшенням порівняно з вихідним рівнем на 105-му тижні, САВ: 3 кг (0, 7,5) і TDF/FTC: 3 кг (0, 7). Середній приріст ваги був стабільним протягом усього періоду введення САВ.
- Хоча про підвищення рівня глюкози в крові повідомлялося у більшій частки учасників групи САВ, відповідні лабораторні показники не вказують на тенденцію до гіперглікемії. Крім того, повідомлення про ПП інших відповідних термінів не вказують на тенденцію до гіперглікемії або діабету.
- Виходячи з наявних даних, не було тимчасового зв'язку між міалгією та реакціями у місці введення.
- Жодних доказів підвищеного ризику нейропсихіатричних подій у САВ порівняно з TDF/FTC не спостерігалось. Розлади сну AESI були найбільш поширеними нейропсихіатричними AESI і мали місце у 5% учасників в обох групах лікування. Усі інші нейропсихіатричні AESI були збалансовані між групами та виникли в <1% учасників.
- Аналіз AESI судом та судомних нападів, а також РТ рабдоміолізу та панкреатиту не виявив дисбалансу між групою САВ та групою TDF/FTC за часткою учасників, які зазнали цих AESI. Крім того, клінічно значущого впливу САВ на лабораторні показники креатиніну або кліренсу креатиніну не було.
- Оцінка функції нирок не виявила дисбалансу між групою САВ і групою TDF/FTC при оцінці впливу на креатинін AESI або РТs підвищення креатиніну в крові та зниження ниркового кліренсу креатиніну.

- Дані під час вагітності обмежені. Типи та частота наслідків вагітності були подібними між групами лікування.
- Не виявлено жодних гендерних відмінностей щодо профілю безпеки CAB PrEP.
- Загалом CAB PrEP мав сприятливий профіль безпеки та загалом добре переносився згідно з результатами цього дослідження.

Фармакокінетика

- CAB LA Q8W забезпечує достатню концентрацію CAB у плазмі крові для захисту від ВІЛ-інфекції зі швидкістю сероконверсії 0,20/100PY під час фази ін'єкції дослідження.

- 3 4 випадків інфікування, які спостерігалися в групі CAB, трое учасників або не мали нещодавнього контакту з CAB, або мали низькі концентрації CAB.
- Жодних клінічно значущих відмінностей у концентраціях CAB у плазмі не спостерігалось між учасниками віком <25 років або вагою <50 кг (n=9) у підгрупі зразків від попередньо відібраних учасників.
- Більшість випадків сероконверсії в групі TDF/FTC можна пояснити поганою прихильністю на основі плазмових концентрацій TFV та внутрішньоеритроцитарних концентрацій TFV-DP.

	<ul style="list-style-type: none"> • Загальна прихильність у групі TDF/FTC була низькою: 5% (59/1090) концентрацій TFV-DP відповідно до 7 доз на тиждень і 26% (280/1090) відповідно до ≥ 4 дози на тиждень і 44% (843/1912) концентрації TFV в плазмі відповідають 7 дозам на тиждень і 52% (1001/1912) з ≥ 4 дози на тиждень. <p><u>Резистентність ВІЛ до лікарських засобів</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Жоден із 3 учасників групи САВ, для яких доступні результати генотипування, не розвинув мутації стійкості до INSTI. Один учасник мав поліморфізм інтегрази. • Учасники групи лікування TDF/FTC, які зазнали сероконверсії ВІЛ, мали докази резистентності до НІЗТ, ННІЗТ та ІНІ за результатами генотипування, що свідчить про ймовірну перенесену та, можливо, резистентність, що виникає під час лікування. <p><u>Результати про які повідомляє пацієнт</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Хоча біль у місці ін'єкції був більш поширеним у групі САВ, учасники відчували високий рівень загального задоволення від використання ін'єкційних препаратів пролонгованої дії, при цьому важливими факторами були зручність, гнучкість, простота використання та розсудливість.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<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 - 30
Study ID-205162

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	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 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
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Meta-Analysis Results Report for 205162: PGx7646: Evaluation of relationships between UGT1A1 and UGT1A9 genotypes and cabotegravir pharmacokinetics and tolerability, Study 205162
6. Phase of clinical trial	Four Phase 1 studies and two Phase 2 studies
7. Period of clinical trial	N/A
8. Countries, where clinical trial has been	Multiple studies:

conducted	USA, Canada, Spain, France, Germany
9. Number of trial subjects	Multiple studies planned: 1364 actual: 1364

10. Main purpose and secondary objectives of CT	Objectives	Endpoints
	Primary	
	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate effects of <i>UGT1A1</i> genotypes on oral CAB PK 	30mg oral steady-state C_{τ} , all studies (four phase I and two phase II studies)
	Secondary	
	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate effects of <i>UGT1A9</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A1</i> genotypes on changes in liver function chemistries 	30mg oral steady-state C_{τ} , all studies Maximum on-treatment change from baseline for ALT and TBL measures from LA116482 (LATTE)*
	Exploratory	
<ul style="list-style-type: none"> Evaluate combined effects of <i>UGT1A1</i> and <i>UGT1A9</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A1</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A9</i> genotypes on oral CAB PK Evaluate effects of <i>UGT1A9</i> genotypes on changes in liver chemistries 	30mg oral steady-state C_{τ} , all studies 30mg oral steady-state AUC_{τ} and C_{max} from four phase I studies 30mg oral steady-state AUC_{τ} and C_{max} from four phase I studies Maximum on-treatment change from baseline for ALT and TBL measures from LA116482 (LATTE)*	
<p>Four phase I studies: ITZ111839, LA116181, LA115428, and LA116815. Two phase II studies: LA116482, and 200056 *The tolerability analyses were limited to LA116482 where clinical data were available at the time of analysis</p>		
11. Clinical trial design	This was a retrospective, noninterventional PGx analysis. For the PK PGx analysis, the data were derived from 4 phase 2 and 2 phase 2 studies and included subjects who received oral CAB 30 mg once daily (QD) administration for at least 8 days. For the tolerability	

PGx analysis, the data were derived from subjects in LAI116482, who received oral CAB as the study designed. A brief description of each study is provided in Table 1.

Table 1 Description of Clinical Studies of Cabotegravir

Study	Subjects enrolled*	Subjects with PGx consent	Study Description
Phase I			
ITZ111839	12	11	Evaluate the effect of etravirine on GSK1265744 pharmacokinetics in healthy adult subjects
LAI116181	28	19	Evaluate the pharmacokinetics and safety of GSK1265744 and rilpivirine and dolutegravir and rilpivirine in healthy adult subjects
LAI115428	47	32	Investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of repeat dose administration of long acting GSK1265744 and long-acting TMC278 intramuscular and subcutaneous injections in healthy adult subjects
LAI116815	43	27	Assess the relative bioavailability of new formulations of GSK1265744 long-acting parenteral in healthy adult subjects
Phase II			
LAI116482 (LATTE)	243	224	A phase IIb, dose ranging study of oral GSK1265744 in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors for induction of HIV-1 virologic suppression followed by an evaluation of maintenance of virologic suppression when oral GSK1265744 is combined with oral rilpivirine in HIV-1 infected, antiretroviral therapy naive adult subjects
200056 (LATTE-2)	309	278	A phase IIb study evaluating a long-acting (LA) intramuscular regimen of GSK1265744 plus TMC278 for the maintenance of virologic suppression following an induction of virologic suppression on an oral regimen of GSK1265744 plus abacavir/lamivudine in HIV-1 Infected, antiretroviral therapy-naive adult subjects

*Based on the safety population

Clinical endpoints that were selected for this analysis are summarized in Table 2.

Table 2 Clinical endpoints analyzed and their definitions

Clinical endpoints	Definitions
Steady-state oral PK parameters from subjects treated with oral CAB 30mg QD for at least of 8 days	<ul style="list-style-type: none"> • C_{τ} ($\mu\text{g/ml}$): Plasma concentration at the end of the dosing interval <ul style="list-style-type: none"> – Note: Depending on the study, the lowest plasma drug concentration was captured as C_{τ}, Ctrough, or C_0. These were pooled across studies for analysis of C_{τ}. If multiple measurements of C_0 per subject were available, the average was calculated and used as the derived endpoint measure for C_{τ} • AUC_{τ} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$): Area under the concentration versus time curve during one dosing interval • C_{max} ($\mu\text{g/ml}$): Maximum observed concentration
Liver function chemistry measurements expressed in units of xULN (upper limit of normal) from subjects treated with oral CAB QD	<ul style="list-style-type: none"> • Maximum on-treatment change from baseline in total bilirubin (TBL) • Maximum on-treatment change from baseline in alanine aminotransferase (ALT)

The known functional genetic variants in *UGT1A1* and *UGT1A9* analyzed included the *UGT1A1* rs4148323 polymorphism (*6 allele), the *UGT1A1* rs8175347 TA5/6/7/8 repeat polymorphism (*1, *28, *36 and *37 alleles), and the *UGT1A9* rs3832043 polymorphism (*1B). Genetically predicted activity for *UGT1A1* and *UGT1A9* was used in this analysis, and defined from genotypes as described in Table 3.

Table 3 Genetic Markers Evaluated

	Gene	Predicted activity†	Genotypes
	<i>UGT1A1</i> ^{††}	Low (L)	Two copies of *28 (TA7), *37 (TA8) and/or *6 alleles
		Reduced (R)	One copy of *28 (TA7), *37 (TA8), or *6 allele
		Normal (N)	Wild-type; Do not carry *28, *6 or *37
	<i>UGT1A9</i>	Normal (N)	Wild-type (T9/9)
		Intermediate (I)	One copy of *1B (T9/10)
		Fast (F)	Two copies of *1B (T10/10)
	Note: <i>UGT1A1</i> *36 (TA5) causes slightly increased <i>UGT1A1</i> function in vivo and in vitro, but due to the small number of subjects who carried this allele (only 13 subjects carried one *36 allele and no subject carried *36/*36 in this dataset), the *36 allele was categorized as "Normal" for the purpose of the analysis		
12. Main inclusion criteria	Multiple studies Healthy and HIV infected subjects		
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Oral CAB 30 mg once daily		
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A		
15. Concomitant therapy	N/A		
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	Efficacy not evaluated in this study. Refer to item #10		
17. Criteria for evaluation safety	Refer to item #10		
18. Statistical methods	Linear regression models were utilized to determine whether a specific genetic marker was associated with an endpoint: PK parameters ~ Independent variables + Genetically predicted UGT activity		

Maximum change from baseline ALT or TBL = Independent variables + genetically predicted UGT activity

Independent variables that were evaluated for inclusion in the model are detailed below. The below variables, which were known or potential covariates of one or more of the endpoint variables, were evaluated for potential inclusion as independent variables and/or individually assessed for association with endpoints and genetically predicted enzyme activity.

- Study
- Gender
- Age
- Self-reported race and ethnicity
- Body mass index
- Weight
- Baseline TBL and/or ALT

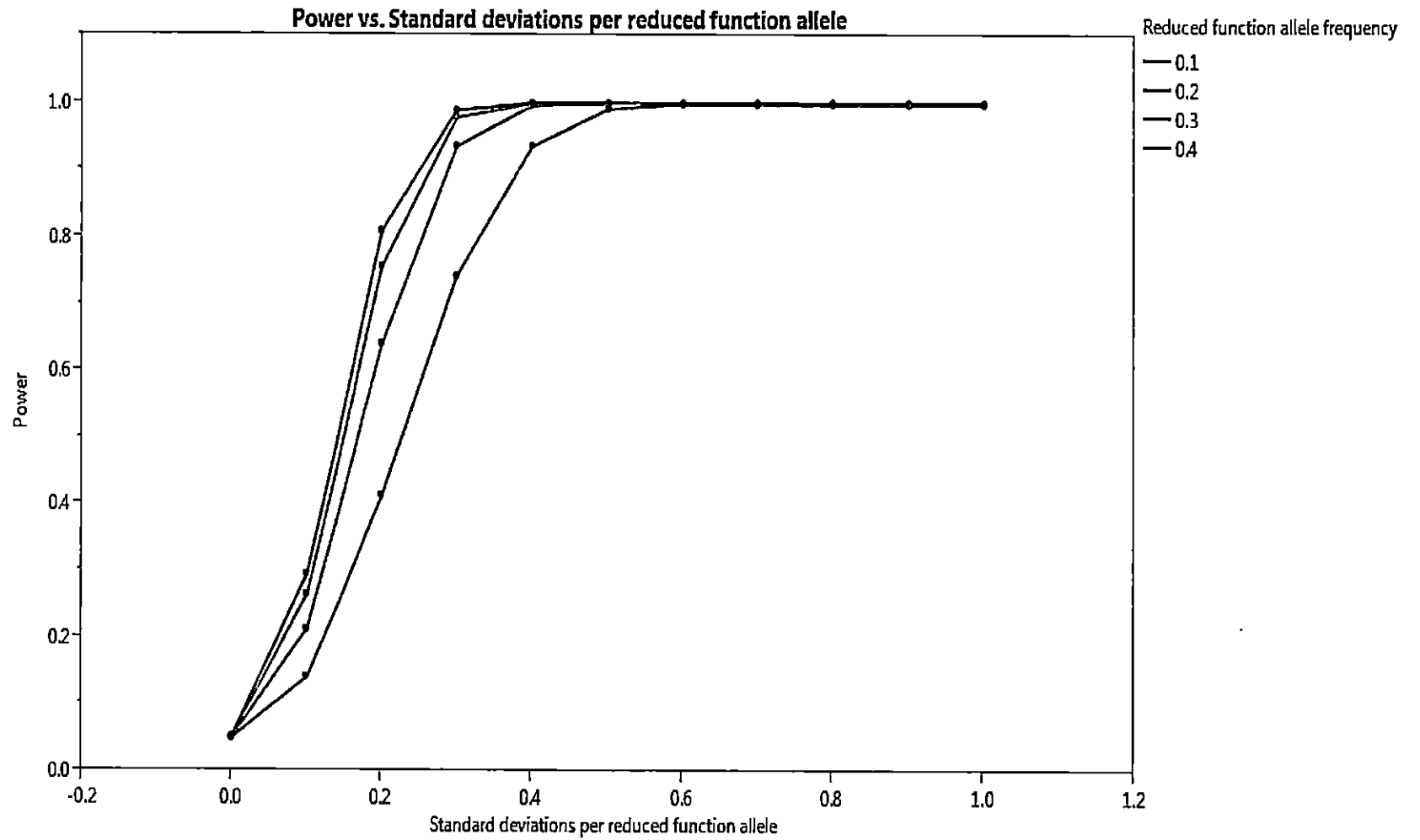
Independent variables that were significantly ($p < 0.05$) associated with each endpoint were included in the analysis model. Endpoints that were not approximately normally distributed were log transformed. Multiple analyses were run, using the above model, evaluating each endpoint and one genetically predicted enzyme activity at a time.

The main effect of genotype was modeled with UGT functional classifications coded as an additive variable. The genetically predicted UGT1A1 activity was coded as: Normal=0, Reduced=1, Low=2. The genetically predicted UGT1A9 activity was coded as: Normal=0, Intermediate=1, Fast=2.

No correction for multiple testing was applied and p-values were reported for each analysis.

The CAB clinical studies were not designed with power considerations for genetic analyses. Calculations are described here to understand a range of effect sizes for which this pharmacogenetic study was powered to detect. For LAI116482 (a 4-arm study with 1:1:1:1 randomization), it was assumed that approximately one quarter of the subjects with PGx consent received 30 mg oral CAB and had data available for analysis. An additive model was assumed with an available pharmacogenetic sample size of 420 subjects and desired false positive rate (α) of 0.05. The frequency of reduced function allele carriage and effect sizes was varied. There was high power to detect moderate to large effect sizes within the expected sample size and range of frequencies of reduced function alleles (see Figure 1).

Figure 1 Power considerations



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

Multiple studies

20. PK Results

UGT1A1 and UGT1A9 Genotypes

For genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9, allele and genotype frequencies for the PK PGx analysis population (N=347) are summarized in the first two tables below, respectively. One subject failed genotyping for the UGT1A1 TA5/6/7/8 polymorphism (rs8175347) and is not included in the first table below. The counts for the combined UGT1A1 and UGT1A9 genotypes are summarized in the third table below.

Summary of carriage for UGT1A1 alleles and genetically predicted activity status

rs4148323 (UGT1A1*6)	rs8175347 (UGT1A1 TA5/6/7/8)	Genetically predicted UGT1A1 activity, N (%)		
		Normal	Reduced	Low
G/G	TA5/6	9		
	TA5/7		4	
	TA6/6	119		
	TA6/7		150	
	TA6/8		6	
	TA7/7			49
	TA7/8			6
A/G	TA6/6		2	
A/A	TA6/6			1
Total†		128 (37%)	162 (46.8%)	56 (16.2%)

† One subject missed the genotype for the rs8175347 variant

Summary of carriage for UGT1A9 genetically predicted activity status

rs3832043 (UGT1A9*1B)	Genetically predicted UGT1A9 activity, N (%)		
	Normal	Intermediate	Fast
T9/9	120		
T9/10		162	
T10/10			65
Total	120 (34.6%)	163 (47%)	64 (18.4%)

Summary of carriage for the combined UGT1A1 and UGT1A9 enzyme activities

		UGT1A1 genetically predicted activity [†]		
		Normal	Reduced	Low
UGT1A9 genetically predicted activity	Normal	25	57	38
	Intermediate	63	85	14
	Fast	40	20	4

[†]One subject missed the genotype for *UGT1A1*

Genetically predicted activities of UGT1A1 and UGT1A9 are correlated with a Pearson product-moment correlation coefficient of 0.35.

Evaluation of Genetic Association with PK Parameters and Selected Tolerability Endpoints

This study assessed association of genetically predicted UGT1A1 or UGT1A9 activity with PK parameters and selected tolerability endpoints in subjects treated with oral CAB. The table below summarizes the results for each endpoint.

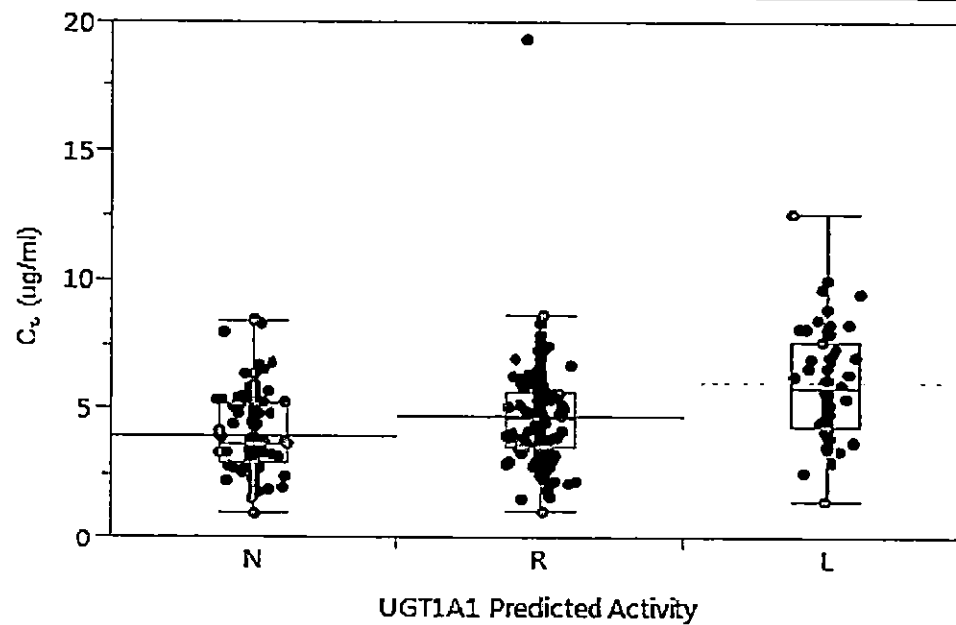
Summary of analysis results

Gene	Endpoint	Analysis Population, N	P value	Parameter estimate for genetically predicted activity (standard error)	Final Model
UGT1A1	C _τ	346	4.89x10 ⁻¹¹	0.19 (0.03)	log(C _τ) ~ UGT1A1 predicted activity + study + age + weight
	AUC _τ	59	0.0013	20.03 (5.89)	AUC _τ ~ UGT1A1 predicted activity + study + weight
	C _{max}	59	0.0213	0.78 (0.33)	C _{max} ~ UGT1A1 predicted activity + study + weight
	ALT change from baseline	163	0.6674	-0.03 (0.06)	log(max ALT) – log(baseline ALT) ~ UGT1A1 predicted activity
	TBL Change from baseline	163	7.97x10 ⁻⁵	0.13 (0.03)	max TBL – baseline TBL ~ UGT1A1 predicted activity
UGT1A9	C _τ	347	0.6374	0.01 (0.03)	log(C _τ) ~ UGT1A9 predicted activity + study + age + weight
	AUC _τ	60	0.9108	-0.77 (6.80)	AUC _τ ~ UGT1A9 predicted activity + study + weight
	C _{max}	60	0.8060	-0.09 (0.36)	C _{max} ~ UGT1A9 predicted activity + study + weight.
	ALT change from baseline	163	0.3823	-0.05 (0.06)	log(max ALT) – log(baseline ALT) ~ UGT1A9 predicted activity
	TBL change from baseline	163	0.0412*	0.06 (0.03)	max TBL – baseline TBL ~ UGT1A9 predicted activity

*After accounting for *UGT1A1* genetic variation within the model, *UGT1A9* was no longer significantly associated with change from baseline TBL (p=0.4481)

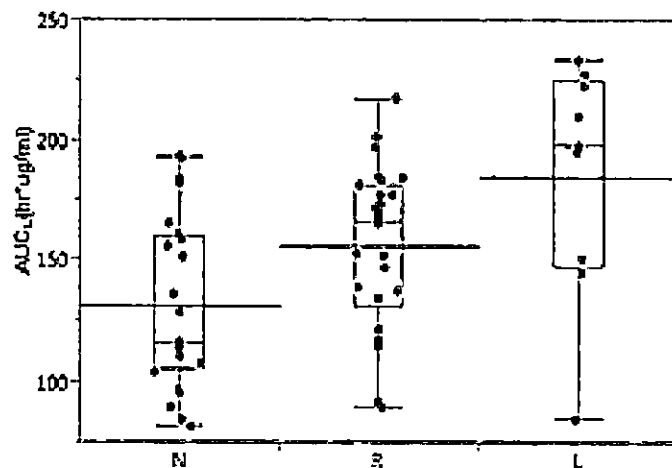
Genetically predicted UGT1A1 activity, coded as an additive 0/1/2 variable for Normal/Reduced/Low activity, was significantly associated with 30 mg oral steady-state CAB C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} after adjusting for the covariates described in the table above ($p \leq 0.05$). There were about 1.5, 1.4, and 1.3-fold differences in mean C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} , respectively, comparing subjects with normal vs. low genetically predicted UGT1A1 activity (see the two figures below). Genetically predicted UGT1A1 activity was also significantly associated with the maximum change from baseline in TBL ($p = 7.97 \times 10^{-6}$), but not with maximum on-treatment change from baseline in ALT ($p = 0.6674$).

Genetic effects of UGT1A1 genotypes on 30 mg oral CAB C_{τ} in subjects with predicted normal (N), reduced (R), and low (L) activity



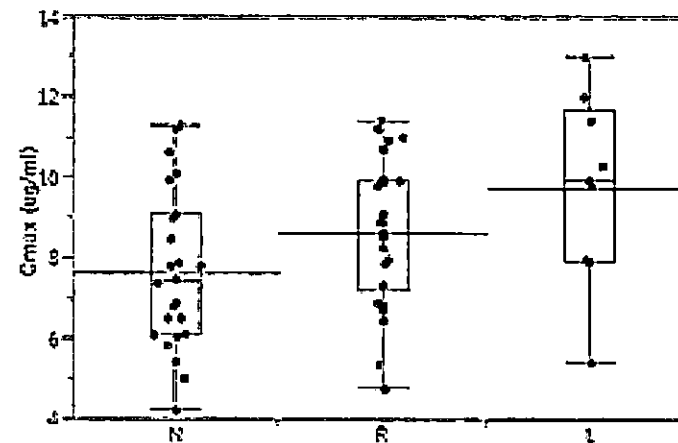
	N	R	L
N	128	162	56
Mean	4.03	4.72	6.06
Median	3.71	4.66	5.86
Min	1.02	1.06	1.49
Max	8.51	19.3	12.6

Effects of UGT1A1 genotypes on 30 mg oral CAB AUC_T and C_{max} in subjects with predicted normal (N), reduced (R), and low (L) activity



UGT1A1 Predicted Activity

	N	R	L
N	24	28	9
Mean	131.43	155.44	185.10
Median	115.66	156.44	157.43
Min	81.83	89.21	84.12
Max	192.62	217.45	233.49



UGT1A1 Predicted Activity

	N	R	L
N	24	28	9
Mean	7.64	8.52	9.75
Median	7.41	8.60	9.52
Min	4.21	4.73	5.40
Max	11.20	11.40	13.03

Genetically predicted UGT1A9 activity was not associated with any PK endpoints or ALT, but was moderately associated with TBL ($p=0.0412$). After accounting for genetically predicted UGT1A1 activity within the model, genetically predicted UGT1A9 activity is no longer significantly associated with change from baseline TBL ($p=0.4481$), which indicates that the association between UGT1A9 and TBL may be due to the correlation between genetic variation in *UGT1A1* and *UGT1A9* ($p=0.35$ for Pearson product-moment correlation coefficient).

Genetic Effects of UGT1A1 Predicted Enzyme Activity on PK Parameters

Of the 346 subjects analyzed, genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with $\log C\tau$ ($p=4.89 \times 10^{-11}$). There was about a 1.5-fold difference in mean $C\tau$ between subjects with normal vs. low predicted activity (see first figure above). An additive model was assumed and appears to fit the data well (see first figure above).

Three subjects carried *UGT1A1**6 in this dataset, which is the reduced function *UGT1A1* allele commonly observed in Asian, but not Caucasian or African American populations. $C\tau$ was 9.51 $\mu\text{g/mL}$ in a South East Asian subject who carried 2 copies of *UGT1A1**6

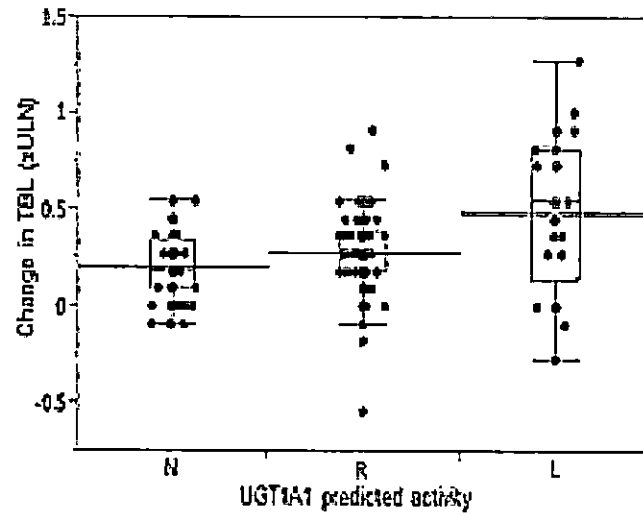
(low predicted UGT1A1 activity); for the two subjects with one copy of *UGT1A1* *6 (reduced predicted UGT1A1 activity), C_{τ} was 7.64 $\mu\text{g/mL}$ in a Native Hawaiian or Pacific Islander subject, and 4.36 $\mu\text{g/mL}$ in a White Hispanic subject, respectively. While sample sizes are limited, C_{τ} values observed for these 3 subjects with predicted low and reduced UGT1A1 activity due to *6 allele carriage is within the range of those in the same predicted activity class due to other functional alleles (e.g., *28 and *37). In this dataset, 12 subjects carried *UGT1A1**37 in combination with *UGT1A1**1 or *UGT1A1**28 alleles (no subject carried two copies of *UGT1A1**37). The *UGT1A1**37 allele reduces enzyme activity and is more commonly observed in African populations. C_{τ} values observed for these subjects carried with the *37 allele are within the range of those in the same predicted activity class due to other functional alleles (e.g., *28 and *6).

Subjects (N=59) from 4 phase 1 studies were used for assessing genetic effects of *UGT1A1* on steady-state 30 mg oral AUC_{τ} and C_{max} . Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with AUC_{τ} ($p=0.0013$) and C_{max} ($p=0.0213$), respectively. The mean values of AUC_{τ} and C_{max} were 1.4 and 1.3-fold, respectively, higher in subjects with low versus normal predicted UGT1A1 activity (see second figure above). An additive model was assumed and appears to fit the data well (see second figure above).

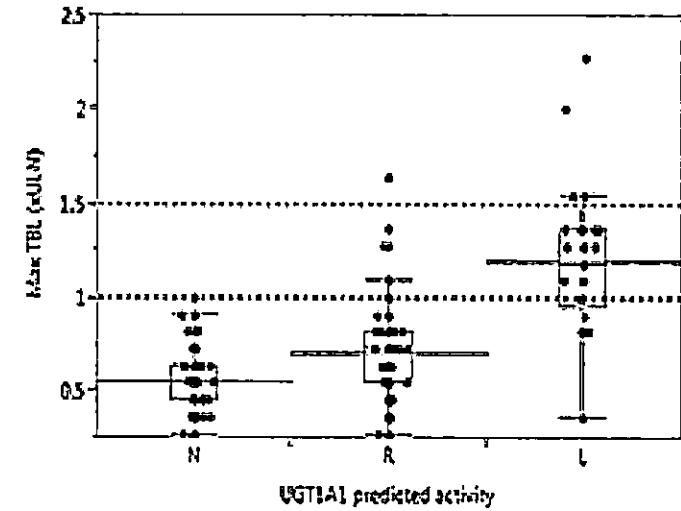
Effects of Genetically Predicted UGT1A1 Activity on Change from Baseline TBL

Evaluation of effects of genetically predicted UGT1A1 activity on maximum on-treatment changes from baseline in TBL was conducted using data from HIV-infected subjects (N=163) treated with 10 mg, 30 mg and 60 mg oral CAB from the phase 2 study (LAI116482), where clinical data were available at the time of analysis. Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with the change in TBL ($p=7.97 \times 10^{-6}$). The maximum individual on-treatment TBL observed in this dataset was 2.27xULN (0.91xULN increase from baseline level of 1.36xULN) in a subject with low genetically predicted UGT1A1 activity. Out of the 163 subjects analyzed, only 5 subjects had maximum on-treatment TBL ≥ 1.5 xULN, and none of them had genetically predicted normal UGT1A1 activity (4 had low and 1 had reduced UGT1A1 activity) (see figure below).

Associations between genetically predicted UGT1A1 activity and change from baseline TBL in subjects with predicted normal (N), reduced (R), and low (L) activity



	N	55	82	25
Mean		0.2029	0.2733	0.4909
Median		0.1818	0.2727	0.5455
Min		-0.0909	-0.5455	-0.2727
Max		0.5455	0.9091	1.2727




	N	56	82	25
Mean		0.5601	0.7095	1.2000
Median		0.5455	0.7273	1.1818
Min		0.2727	0.2727	0.3636
Max		1.0000	1.6364	2.2727

21. Safety results

See item #20

22. Conclusion (summary)

- Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with steady-state oral CAB 30 mg PK parameters C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} , with mean values of C_{τ} , AUC_{τ} , and C_{max} ~1.5, 1.4 and 1.3-fold, respectively, higher in subjects with low relative to normal predicted activity. Based on the cumulative CAB PK and safety data collected to date, this magnitude of increase in CAB exposure is not anticipated to have a clinically relevant impact and does not change the understood benefit-risk profile of 30 mg oral CAB.
- Genetically predicted UGT1A1 activity was significantly associated with change from baseline TBL, but not ALT. None of the five subjects, who had maximum on-treatment $TBL \geq 1.5 \times ULN$ in this dataset, had genetically predicted normal UGT1A1 activity; all carried one or more reduced function *UGT1A1* alleles.
- The *UGT1A9* genetic variant (*1B) was not associated with any PK endpoints analyzed or with maximum on-treatment ALT, but was moderately associated with maximum on-treatment TBL. After accounting for genetically predicted UGT1A1 activity within the same model, *UGT1A9* *1B is no longer significantly associated with change from baseline TBL, which suggests

	that the association between <i>UGT1A9</i> and TBL may be due to the correlation between <i>UGT1A1</i> and <i>UGT1A9</i> .
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

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

Звіт про клінічне випробування - 30
Випробування ID-205162

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, 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	Звіт про результати мета-аналізу за 205162 роки: PGx7646: Оцінка взаємозв'язку між генотипами UGT1A1 та UGT1A9 і фармакокінетикою та переносимістю каботегравіру, дослідження 205162
6. Фаза клінічного випробування	Чотири дослідження Фази 1 та два дослідження Фази 2
7. Період клінічного випробування	Н/Д
8. Країни, в яких проводилося клінічне	Кілька досліджень:

випробування	США, Канада, Іспанія, Франція, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Кілька досліджень заплановано: 1364 фактична кількість суб'єктів дослідження: 1364

10. Основна мета та вторинні цілі СТ	Мета	Кінцеві точки
	Первинні	
	• Оцінити вплив генотипів UGT1A1 на пероральний САВ РК	30мг перорально стаціонарний Ст, всі дослідження (чотири дослідження фази I та два дослідження фази II)
	Вторинні	
	• Оцінити вплив генотипів UGT1A9 на пероральний САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A1 на зміни хімічних показників функції печінки	30мг перорально стаціонарний Ст, всі дослідження Максимальна зміна на фоні лікування порівняно з початковим рівнем для показників ALT та TBL у дослідженні LAI116482 (LATTE)*
Пошуковий		
• Оцінити комбіновані ефекти генотипів UGT1A1 та UGT1A9 генотипів на пероральну САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A1 на пероральний САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A9 на пероральний САВ РК • Оцінити вплив генотипів UGT1A9 на зміни хімічних показників печінки	30мг перорально стаціонарний Ст, всі дослідження Стаціонарні AUCt та Cmax перорального застосування 30мг за даними чотирьох досліджень фази I AUCt та Cmax перорального застосування 30мг у стаціонарному стані за даними чотирьох досліджень I фази Максимальна зміна на фоні лікування порівняно з початковим рівнем для показників ALT та TBL у дослідженні LAI116482 (LATTE)*	
Чотири дослідження першої фази: ITZ111839, LAI116181, LAI115428, та LAI116815. Два дослідження другої фази: LAI116482, та 200056 "Аналіз переносимості був обмежений LAI116482, клінічні дані якого були доступні на момент проведення аналізу		
11. Дизайн клінічного дослідження	Це був ретроспективний, неінтервенційний аналіз PGx. Для аналізу РК PGx дані були отримані з 4 досліджень фази 2 та 2 досліджень фази 2 і включали суб'єктів, які приймали перорально САВ 30 мг один раз на добу (QD) протягом щонайменше 8 днів. Для аналізу PGx переносимості дані були отримані від учасників дослідження LAI116482, які отримували пероральний САВ відповідно до плану дослідження. Короткий опис кожного дослідження наведено в Таблиці 1.	

Таблиця 1 Опис клінічних досліджень каботегравіру

Дослідження	Зараховані учасники*	Суб'єкти за згодою PGx	Опис дослідження
Фаза I			
ITZ111839	12	11	Оцінити вплив етравірину на фармакокінетику GSK1265744 у здорових дорослих людей
LAI116181	28	19	Оцінити фармакокінетику та безпеку GSK1265744 та рилпівірину, а також долутегравіру та рилпівірину у здорових дорослих добровольців
LA1115428	47	32	Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику повторних доз внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій пролонгованої дії GSK1265744 та пролонгованої дії TMC278 у здорових дорослих суб'єктів
LAI116815	43	27	Оцінити відносну біодоступність нових форм препарату GSK 1265744 пролонгованої дії для парентерального застосування у здорових дорослих суб'єктів
Фаза II			
LAI116482 (LATTE)	243	224	Фаза IIb, дослідження діапазону доз перорального застосування GSK1265744 у комбінації з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази для індукції вірусологічної супресії ВІЛ-1 з подальшою оцінкою підтримання вірусологічної супресії при пероральному застосуванні GSK1265744 у комбінації з пероральним рилпівірином у ВІЛ-1-інфікованих дорослих суб'єктів, які отримують антиретровірусну терапію
200056 (LATTE-2)	309	278	Дослідження фази IIb з оцінки внутрішньом'язової схеми тривалої дії (LA) GSK1265744 плюс TMC278 для підтримання вірусологічної супресії після індукції вірусологічної супресії пероральною схемою GSK1265744 плюс абакавір/ламівудин у ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію та є найвими пацієнтами

*На основі безпечної чисельності населення

Клінічні кінцеві точки, які були обрані для цього аналізу, підсумовані в Таблиці 2.

Таблиця 2 Проаналізовані клінічні кінцеві точки та їх визначення

Клінічні кінцеві точки	Визначення
Стационарні пероральні параметри PK у суб'єктів, які отримували пероральний CAB 30мг QD протягом щонайменше 8 днів	<ul style="list-style-type: none"> Ст(мкг/мл): Концентрація в плазмі крові в кінці інтервалу дозування - Примітка: Залежно від дослідження, найнижча концентрація препарату в плазмі фіксувалася як Ст, Ctrough або C0. Ці дані були об'єднані в дослідженнях для аналізу Ст. Якщо було доступно декілька вимірювань C0 на одного суб'єкта, розраховували середнє значення і використовували його як похідний показник кінцевої точки для Ст AUCт (год*мкг/мл): Площа під кривою залежності концентрації від часу протягом одного інтервалу дозування Стах (мкг/мл): Максимальна спостережувана концентрація
Хімічні показники функції печінки, виражені в одиницях xULN (верхня межа норми) у пацієнтів, які отримували пероральний CAB QD	<ul style="list-style-type: none"> Максимальна зміна рівня загального білірубину (TBL) на фоні лікування порівняно з початковим рівнем Максимальна зміна рівня аланінамінотрансферази (ALT) на фоні лікування порівняно з початковим рівнем

Відомі функціональні генетичні варіанти UGT1A1 та UGT1A9, які були проаналізовані, включали поліморфізм UGT1A1 rs4148323 (алель *6), поліморфізм UGT1A1 rs8175347 TA5/6/7/8 повторів (алелі *1, *28, *36 та *37) та поліморфізм UGT1A9 rs3832043 (*1B). У цьому аналізі використовували генетично прогнозовану активність для UGT1A1 та UGT1A9, яку визначали за генотипами, як описано в Таблиці 3.

Таблиця 3 Оцінені генетичні маркери

Гени	Прогнозована активність	Генотипи
UGT1A1	Низький (L)	Дві копії алелів *28 (TA7), *37 (TA8) та/або *6
	Скорочений (R)	Одна копія алеля *28 (TA7), *37 (TA8) або *6
	Нормальний (N)	Дикий тип; не можна використовувати *28, *6 або *37
UGT1A9	Нормальний (N)	Дикий тип (T9/9)
	Проміжний (I)	Одна копія *1B (T9/10)
	Швидкий (F)	Дві копії *1B (T10/10)

	Примітка: UGT1A1*36 (TA5) викликає децю підвищену функцію UGT1A1 in vivo та in vitro, але через невелику кількість суб'єктів, які мали цей алель (лише 13 суб'єктів мали один алель *36 і жоден суб'єкт не мав *36/*36 у цьому наборі даних), алель *36 був віднесений до категорії "нормальний" для цілей аналізу
12. Головні критерії включення	Кілька досліджень Здорові та ВІЛ-інфіковані особи
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Перорально САВ 30 мг один раз на день
14. Референтний продукт, дозування, спосіб застосування та сила дії	Н/Д
15. Супутнє лікування	Н/Д
16. Критерії ефективності оцінки/РК	Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні. Див. пункт № 10
17. Критерії оцінки безпеки	Див. пункт № 10
18. Статистичні методи	Лінійні регресійні моделі були використані для визначення зв'язку певного генетичного маркера з кінцевою точкою: Параметри РК ~ Незалежні змінні + Генетично передбачувана активність UGT Максимальна зміна від вихідного рівня ALT або TBL = Незалежні змінні + генетично передбачувана активність UGT Незалежні змінні, які були оцінені для включення в модель, детально описані нижче. Наведені нижче змінні, які були відомими або потенційними коваріатами однієї або більше змінних кінцевих точок, оцінювалися для потенційного включення в якості незалежних змінних та/або індивідуально оцінювалися на предмет зв'язку з кінцевими точками і генетично передбачуваною активністю ферментів. <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження • Стать • Вік • Раса та етнічна приналежність за самозвітом

- Індекс маси тіла
- Вага
- Базовий рівень TBL та/або ALT

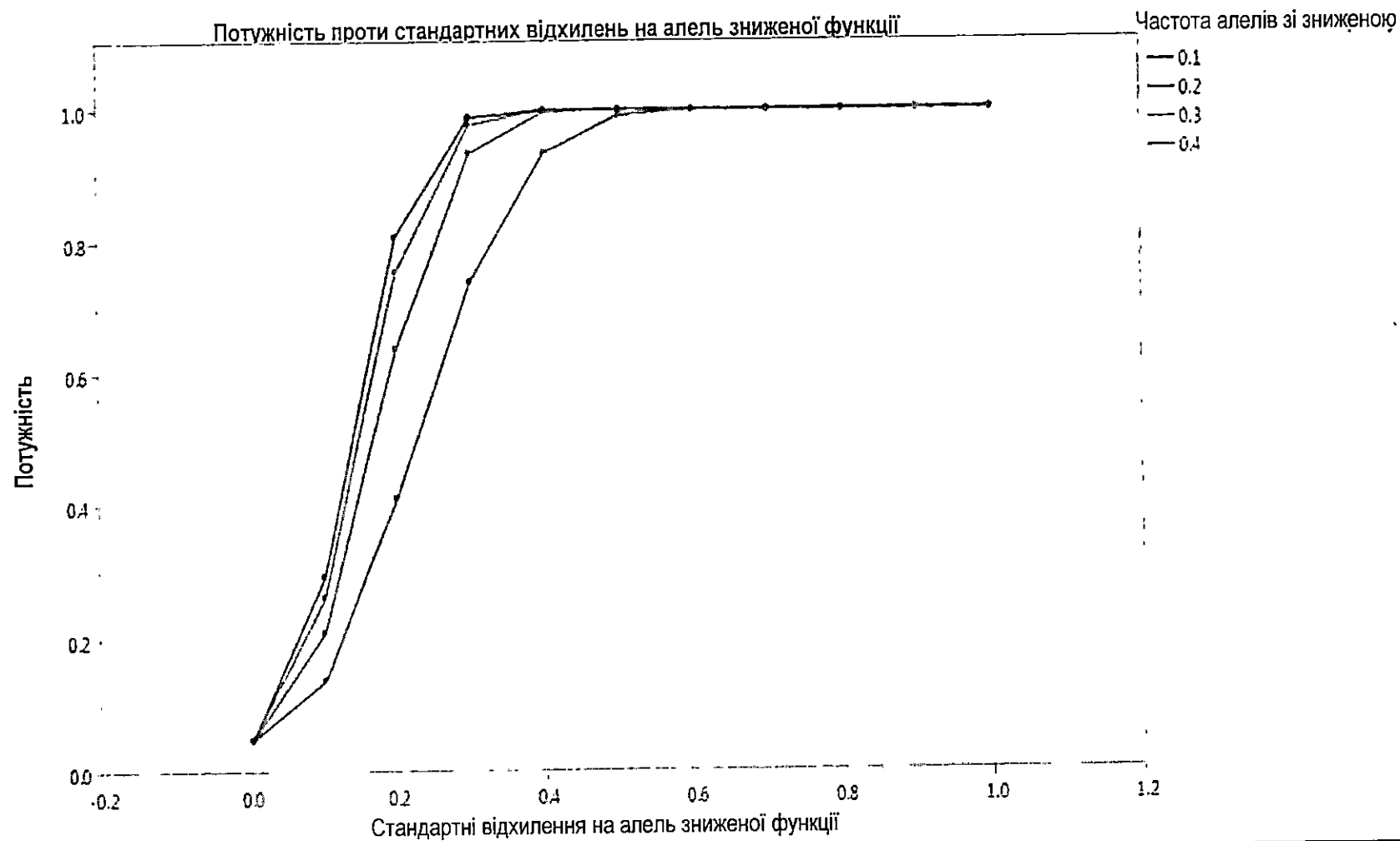
Незалежні змінні, які були достовірно ($p < 0,05$) пов'язані з кожною кінцевою точкою, були включені в модель аналізу. Кінцеві точки, які не були розподілені приблизно нормально, були перетворені в журнал. Було проведено кілька аналізів, використовуючи вищезгадану модель, оцінюючи кожен кінцеву точку і одну генетично передбачувану активність ферменту за один раз.

Основний вплив генотипу моделювався за допомогою функціональних класифікацій UGT, закодованих як адитивна змінна. Генетично передбачена активність UGT1A1 була закодована як: Нормальний=0, знижений=1, низький=2. Генетично передбачена активність UGT1A9 була закодована як: Нормальний=0, Середній=1, Швидкий=2.

Поправка на багаторазове тестування не застосовувалася, і р-значення були вказані для кожного аналізу.

Клінічні дослідження САВ не були розроблені з урахуванням потужності генетичних аналізів. Розрахунки описані тут, щоб зрозуміти діапазон розмірів ефектів, для виявлення яких було проведено це фармакогенетичне дослідження. Для LA1116482 (дослідження з 4-ма учасниками з рандомізацією 1: 1: 1: 1) передбачалося, що приблизно чверть суб'єктів за згодою PGx отримували 30 мг перорального САВ і дані були доступні для аналізу. Було прийнято адитивну модель з наявною фармакогенетичною вибіркою розміром 420 суб'єктів та бажаною частотою хибнопозитивних результатів (альфа) 0,05. Частота носійства алелів зниженої функції та розміри ефектів варіювали. У межах очікуваного розміру вибірки та діапазону частот алелів зі зниженою функцією можна було виявити ефекти від помірної до великого розміру (див. Рис. 1).

Малюнок 1 Міркування щодо потужності



19. Демографічні показники досліджуваної

Кілька досліджень

популяції (стать, вік, раса тощо)	
--------------------------------------	--

20. Результати РК

Генотипи UGT1A1 та UGT1A9

Для генетичних варіантів UGT1A1 та UGT1A9 частоти алелів та генотипів для популяції аналізу РК PGx (N=347) підсумовані в перших двох таблицях нижче, відповідно. Один пацієнт не пройшов генотипування за поліморфізмом UGT1A1 TA5/6/7/8 (rs8175347) і не включений до першої таблиці нижче. Підрахунки для комбінованих генотипів UGT1A1 та UGT1A9 наведені в третій таблиці нижче.

Узагальнення носійства алелів UGT1A1 та генетично передбачуваного статусу активності

rs4148323 (UGT1A1*6)	rs8175347 (UGT1A1 TA5/6/7/8)	Генетично прогнозована активність UGT1A1, N %)		
		Нормальний	Зменшений	Низький рівень
G/G	TA5/6	9		
	TA5/7		4	
	TA6/6	119		
	TA6/7		150	
	TA6/8		6	
	TA7/7			49
	TA7/8			6
A/G	TA6/6		2	
A/A	TA6/6			1
Загалом		128(37%)	162(46,8%)	56(16,2%)

В одного суб'єкта був відсутній генотип для варіанту rs8175347

Узагальнення даних щодо генетично передбачуваного статусу активності UGT1A9

rs3832043 (UGT1A9*1B)	Генетично прогнозована активність UGT1A9, N (%)		
	Нормальний	Проміжний	Швидкий
T9/9	120		
T9/10		162	
T10/10			65
Загалом	120(34,6%)	163(47%)	64(18,4%)

Узагальнені дані щодо перенесення комбінованої активності ферментів UGT1A1 та UGT1A9

		Генетично передбачувана активність UGT1A1		
		Нормальний	Зменшений	Низький рівень
Генетично передбачувана активність UGT1A9	Нормальний	25	57	38
	Проміжний	63	85	14
	Швидкий	40	20	4

В одного суб'єкта був відсутній генотип для UGT1A1

Генетично прогнозована активність UGT1A1 та UGT1A9 корелює з коефіцієнтом кореляції Пірсона "продукт-момент" 0,35.

Оцінка генетичної асоціації з параметрами РК та окремими кінцевими точками переносимості

У цьому дослідженні оцінювали зв'язок генетично прогнозованої активності UGT1A1 або UGT1A9 з параметрами РК та окремими кінцевими точками переносимості у суб'єктів, які отримували пероральний САВ. У таблиці нижче наведено результати для кожної кінцевої точки.

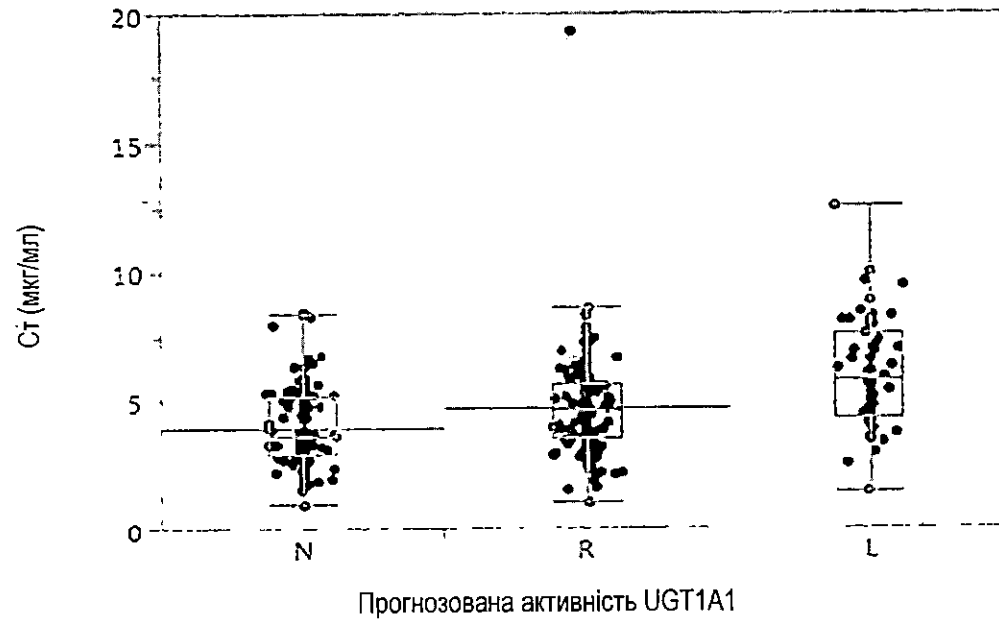
Підсумок результатів аналізу

Гени	Кінцева точка	Аналіз популяцій, N	Значення P	Оцінка параметра для генетично передбачуваної активності (стандартна похибка)	Фінальна модель
UGT1A1	Ст	346	4.89x10 ⁻¹¹	0,19(0,03)	log(Ст) ~ прогнозована активність UGT1A1 + навчання + вік + вага
	AUC _{Ст}	59	0,0013	20,03 (5,89)	AUC _{Ст} ~ прогнозована активність UGT1A1 + дослідження + вага
	Ст _{ах}	59	0,0213	0,78 (0,33)	Ст _{ах} ~ прогнозована активність UGT1A1 + дослідження + вага
	Зміна ALT порівняно з початковим рівнем	163	0,6674	-0,03 (0,06)	log(макс ALT) - log(початковий рівень ALT) ~ прогнозована активність UGT1A1
	Зміна TBL порівняно з початковим рівнем	163	7.97x10 ⁻⁶	0,13(0,03)	макс TBL - початкова TBL ~ прогнозована активність UGT1A1
UGT1A9	Ст	347	0,6374	0,01 (0,03)	log(Ст) ~ прогнозована активність UGT1A9 + навчання + вік + вага
	AUC _{Ст}	60	0,9108	-0,77 (6,80)	AUC _{Ст} ~ прогнозована активність UGT1A9 + дослідження + вага
	Ст _{ах}	60	0,8060	-0,09 (0,36)	Ст _{ах} ~ прогнозована активність UGT1A9 + дослідження + вага
	Зміна ALT порівняно з початковим рівнем	163	0,3823	-0,05 (0,06)	log(макс ALT) - log(початковий рівень ALT) ~ прогнозована активність UGT1A9
	Зміна TBL порівняно з початковим рівнем	163	0,0412*	0,06(0,03)	макс TBL - початкова TBL ~ прогнозована активність UGT1A9

*Після врахування генетичної варіації UGT1A1 в моделі, UGT1A9 більше не був достовірно пов'язаний зі зміною початкового рівня TBL (p=0,4481)

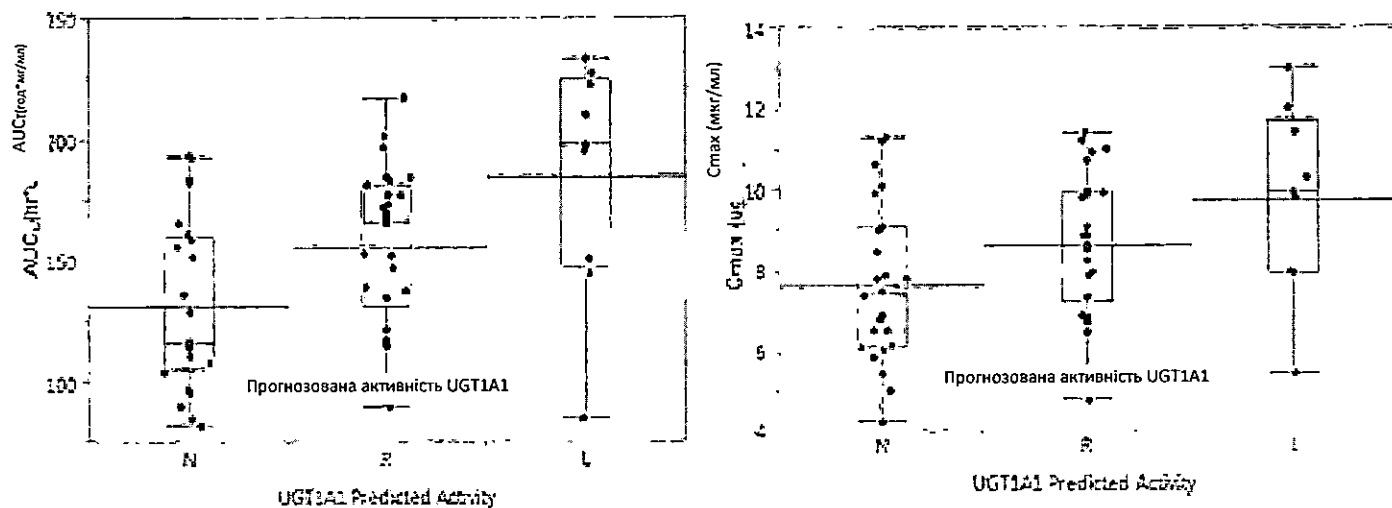
Генетично прогнозована активність UGT1A1, що кодується як адитивна змінна 0/1/2 для нормальної/зниженої/низької активності, була достовірно пов'язана з C_t , AUC $_t$ та C_{max} 30 мг перорального САВ у стаціонарному стані після коригування коваріатів, описаних у таблиці вище ($p \leq 0,05$). Середні значення C_t , AUC $_t$ та C_{max} відрізнялися приблизно в 1,5, 1,4 та 1,3 рази відповідно при порівнянні пацієнтів з нормальною та низькою генетично передбачуваною активністю UGT1A1 (див. два рисунки нижче). Генетично прогнозована активність UGT1A1 також достовірно асоціювалася з максимальною зміною від вихідного рівня TBL ($p=7,97 \times 10^{-6}$), але не з максимальною зміною від вихідного рівня ALT на фоні лікування ($p=0,6674$).

Генетичні ефекти генотипів UGT1A1 на Ст перорального прийому 30 мг КАБ у суб'єктів з прогнозованою нормальною (N), зниженою (R) та низькою (L) активністю



	Прогнозована активність UGT1A1		
	N	R	L
Сер. знач.	4,03	4,72	6,06
Медіана	3,71	4,66	5,86
хвилин	1,02	1,06	1,49
Максимум	8,51	19,3	12,6

Вплив генотипів UGT1A1 на AUC_{0-12h} та C_{max} перорального прийому 30 мг САВ у суб'єктів з прогнозованою нормальною (N), зниженою (R) та низькою (L) активністю



	N	R	L
Сер. знач.	131.43	159.41	185.10
Медіана	115.66	155.44	157.43
хвилин	81.65	83.81	82.12
Максимум	182.62	217.45	233.42

	N	R	L
Сер. знач.	7.64	8.62	9.75
Медіана	7.41	8.20	9.62
хвилин	4.21	4.73	5.40
Максимум	11.30	11.45	13.00

Генетично прогнозована активність UGT1A9 не була пов'язана з жодною кінцевою точкою РК або ALT, але була помірно пов'язана з TBL ($p=0,0412$). Після врахування генетично прогнозованої активності UGT1A1 в моделі, генетично прогнозована активність UGT1A9 більше не має значущого зв'язку зі зміною базового рівня TBL ($p=0,4481$), що вказує на те, що зв'язок між UGT1A9 і TBL може бути обумовлений кореляцією між генетичними варіаціями UGT1A1 і UGT1A9 ($p=0,35$ за коефіцієнтом кореляції Пірсона "продукт-момент").

Генетичні ефекти прогнозованої активності ферменту UGT1A1 на параметри РК

У 346 проаналізованих осіб генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана з $\log C_t$ ($p=4,89 \times 10^{-11}$). Була приблизно 1,5-кратна різниця в середньому C_t між суб'єктами з нормальною та низькою прогнозованою активністю (див. перший рисунок вище). Було прийнято адитивну модель, яка, як видається, добре відповідає даним (див. перший рисунок вище).

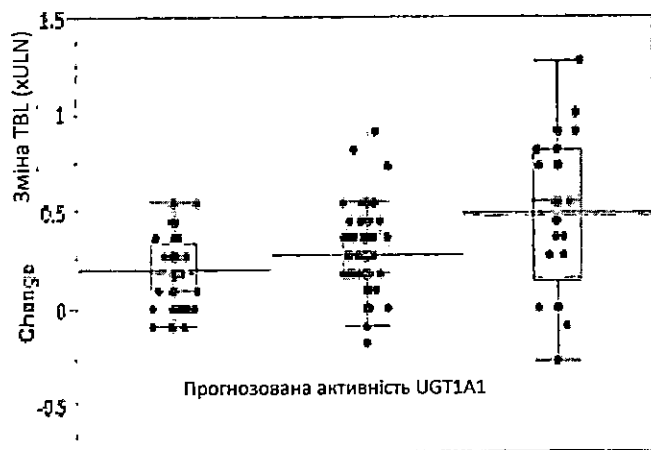
У цьому наборі даних троє суб'єктів були носіями UGT1A1*6 - алеля UGT1A1 зі зниженою функцією, який зазвичай спостерігається в азійській, але не в європеїдній або афроамериканській популяціях. Ст становила 9,51 мкг/мл у пацієнта з Південно-Східної Азії, який мав 2 копії UGT1A1 *6 (низька прогнозована активність UGT1A1); для двох пацієнтів з однією копією UGT1A1 *6 (знижена прогнозована активність UGT1A1) Ст становила 7,64 мкг/мл у корінних гавайців або мешканців тихоокеанських островів та 4,36 мкг/мл у білих іспаномовних пацієнтів, відповідно. Незважаючи на обмежений розмір вибірки, значення Ст, що спостерігаються у цих 3 осіб з прогнозованою низькою та зниженою активністю UGT1A1 внаслідок носійства алелі *6, знаходяться в межах діапазону значень Ст у цьому ж класі активності, зумовленому іншими функціональними алелями (наприклад, *28 та *37). У цьому наборі даних 12 суб'єктів були носіями UGT1A1*37 у поєднанні з алелями UGT1A1*1 або UGT1A1*28 (жоден суб'єкт не мав двох копій UGT1A1*37). Алель UGT1A1*37 знижує активність ферменту і частіше спостерігається в африканських популяціях. Значення Ст, що спостерігаються у цих суб'єктів з алелем *37, знаходяться в межах діапазону значень Ст у цьому ж класі прогнозованої активності, зумовленому іншими функціональними алелями (наприклад, *28 і *6).

Для оцінки генетичних ефектів UGT1A1 на стаціонарну AUC_т і C_{max} при пероральному прийомі 30 мг використовували учасників (N=59) 4-х досліджень фази I. Генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана з AUC_т (p=0,0013) та C_{max} (p=0,0213) відповідно. Середні значення AUC_т і C_{max} були в 1,4 і 1,3 раза відповідно вищими в осіб з низькою порівняно з нормальною прогнозованою активністю UGT1A1 (див. другий рисунок вище). Було прийнято адитивну модель, яка добре узгоджується з даними (див. другий рисунок вище).

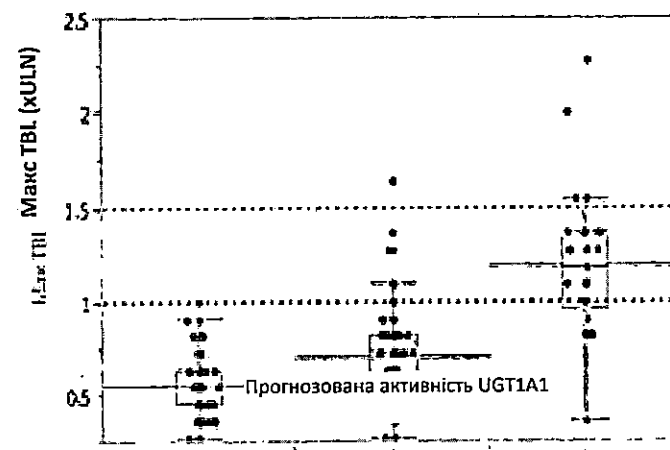
Вплив генетично передбачуваної активності UGT1A1 на зміну TBL порівняно з вихідним рівнем

Оцінка впливу генетично прогнозованої активності UGT1A1 на максимальні зміни на фоні лікування порівняно з вихідним рівнем TBL була проведена з використанням даних ВІЛ-інфікованих пацієнтів (N=163), які отримували пероральні дози 10 мг, 30 мг та 60 мг САВ у фазі 2 дослідження (LA1116482), де клінічні дані були доступні на момент аналізу. Генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана зі зміною TBL (p=7,97x10⁻⁶). Максимальний індивідуальний показник TBL на фоні лікування, що спостерігався в цьому наборі даних, становив 2,27xULN (збільшення на 0,91xULN порівняно з вихідним рівнем 1,36xULN) у пацієнта з низькою генетично передбачуваною активністю UGT1A1. Зі 163 проаналізованих пацієнтів лише 5 осіб мали максимальну TBL на початку лікування $\geq 1,5xULN$, і жоден з них не мав генетично прогнозованої нормальної активності UGT1A1 (4 мали низьку і 1 - знижену активність UGT1A1) (див. рисунок нижче).

Асоціації між генетично передбачуваною активністю UGT1A1 та зміною від вихідного рівня TBL в осіб з передбачуваною нормальною (N), зниженою (R) та низькою (L) активністю



	UGT1A1 predicted activity		
	N	R	L
Сер. знач.	56	82	25
Медіана	0.2029	0.2733	0.4909
хвилин	0.1818	0.2727	0.5455
Максимум	-0.0909	-0.5455	-0.2727
-----	0.5455	0.9091	1.2727



	UGT1A1 predicted activity		
	N	R	L
Сер. знач.	56	82	25
Медіана	0.5601	0.7095	1.0600
хвилин	0.5455	0.7273	1.1618
Максимум	0.2727	0.2727	0.3636
-----	1.0000	1.6364	2.2727

21. Результати безпеки

Див. пункт № 20

22. Висновок (резюме)

- Генетично прогнозована активність UGT1A1 була достовірно пов'язана зі стаціонарними параметрами перорального застосування САВ 30 мг РК Ст, AUC_т і C_{max}, причому середні значення Ст, AUC_т і C_{max} у 1,5, 1,4 і 1,3 раза відповідно були вищими в осіб з низькою відносно нормальної прогнозованою активністю. Виходячи з кумулятивного РК САВ та даних з безпеки, зібраних на сьогоднішній день, очікується, що така величина збільшення експозиції САВ не матиме клінічно значущого впливу і не змінить зрозумілий профіль користі-ризик перорального прийому 30 мг САВ.
- Генетично прогнозована активність UGT1A1 достовірно асоціювалася зі зміною вихідного рівня TBL, але не ALT. Жоден з п'яти пацієнтів, які мали максимальний рівень TBL $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ на початку лікування в цьому наборі даних, не мав генетично прогнозованої нормальної активності UGT1A1; всі вони були носіями одного або декількох алелів UGT1A1 зі зниженою функцією.
- Генетичний варіант UGT1A9 (*1B) не був пов'язаний з жодною з проаналізованих кінцевих точок РК або з максимальним

	<p>рівнем ALT на початку лікування, але був помірно пов'язаний з максимальним рівнем TBL на початку лікування. Після врахування генетично передбачуваної активності UGT1A1 в рамках тієї ж моделі, UGT1A9 *1B більше не має значущого зв'язку зі зміною базового рівня TBL, що дозволяє припустити, що зв'язок між UGT1A9 і TBL може бути обумовлений кореляцією між UGT1A1 і UGT1A9.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

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

Переклад виконав:

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



Clinical Trial Report - 31
Study ID-208580

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	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 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
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV-Infected Children and Adolescents - Cohort 1, Week 16 Interim Report, Study 208580 (Cohort 1, Week 16)
6. Phase of clinical trial	Phase 1/2
7. Period of clinical trial	from [03April2019] – [10September2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA and Puerto Rico
9. Number of trial subjects	Cohort 1 Planned: 35 Actual: 23
10. Main purpose and secondary objectives of CT	Primary <ul style="list-style-type: none"> To confirm the doses for oral CAB followed by long-acting (LA) injectable CAB (CAB LA) in human immunodeficiency virus (HIV)-infected,

	<p>virologically suppressed adolescents by evaluating:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety and multiple-dose pharmacokinetics (PK) of oral CAB through Week 4; ○ Safety and multiple-dose PK of CAB LA through Week 16. <ul style="list-style-type: none"> ● To confirm doses for injectable RPV LA in HIV-infected, virologically suppressed adolescents by evaluating safety and multiple-dose PK of RPV LA through Week 16. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> ● To evaluate the tolerability and acceptability of CAB LA through Week 16 in HIV-infected, virologically suppressed adolescents. ● To evaluate the tolerability and acceptability of RPV LA through Week 16 in HIV-infected, virologically suppressed adolescents.
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>Study 208580 is an ongoing Phase 1/2 multicenter, open-label, noncomparative study of the safety, acceptability, tolerability, and PK of oral and LA injectable CAB and LA injectable RPV in virologically suppressed HIV-infected adolescents 12 to <18 years of age and weighing at least 35 kg who are receiving stable combination antiretroviral (ARV) therapy (cART) consisting of 2 or more drugs from 2 or more classes of ARV drugs.</p> <p>Adolescent, HIV-1 infected participants have been enrolled in Cohort 1 and assigned to Cohort 1C or Cohort 1R based on their background cART regimen. Following enrollment, participants received at least 4 weeks of oral lead-in (OLI) of CAB or RPV while continuing their background cART (Cohort 1 Step 1) for assessing tolerability before starting the LA injections of the assigned drug. LA injections were administered every 4 weeks (Q4W) for a total of 3 injections while continuing the background cART (Cohort 1 Step 2). Cohort 2 (CAB + RPV) had not opened to accrual as of the data cut-off for the Cohort 1 Week 16 interim analysis; therefore, there are no data available yet for the oral CAB + RPV or CAB LA + RPV LA combination regimens in adolescents.</p>

Details of the CAB or RPV dosing for Cohort 1 are as follows:

- CAB (Cohort 1C) – CAB 30 mg once daily orally for at least 4 weeks (up to a maximum of 6 weeks) in addition to cART (Step 1), followed by 3 intramuscular (IM) injections of CAB LA, each separated by 4 weeks (600 mg for the first injection and 400 mg for the second and third injections), in addition to cART (Step 2).
- RPV (Cohort 1R) – RPV 25 mg once daily orally for at least 4 weeks (up to a maximum of 6 weeks) in addition to cART (Step 1), followed by 3 IM injections of RPV LA, each separated by 4 weeks (900 mg for the first injection and 600 mg for the second and third injections), in addition to cART (Step 2).

Participants in Cohort 1 were to be followed for up to 64 weeks. Participants were to be followed for at least 4 weeks in Step 1 (OLI) and at least 12 weeks in Step 2 (injection phase). Participants were to be followed (on cART, off study drug) for up to an additional 48 weeks after completing Week 16 as part of long-term safety and washout PK follow-up (LSFU).

12. Main inclusion criteria

This study recruited HIV-1 infected virologically suppressed (HIV-1 ribonucleic acid [RNA] <50 copies per milliliter [c/mL]) adolescents 12 to <18 years of age and weighing at least 35 kg on stable cART consisting of 2 or more drugs from 2 or more classes of ARV drugs.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Investigational Product	Dose and Route of Administration	Batch Numbers
CAB	30 mg tablet Oral	172401846, 172401848, 182410366
CAB LA	600 mg, 400 mg IM	172406227, 192413900
RPV	25 mg tablet Oral	HGL7400, JGL2C00
RPV LA	900 mg, 600 mg IM	172406706, 192414530, 202417589

Participants on a protease inhibitor (PI)-based and/or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based cART regimen were to be assigned to

	<p>Cohort 1C, and participants on an integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-based cART regimen were to be assigned to Cohort 1R. Participants in Cohort 1C were to receive CAB 30 mg once daily orally for 4 to 6 weeks in addition to cART, followed by 3 IM injections of CAB LA, each separated by 4 weeks (600 mg for the first injection and 400 mg for the second and third injections), in addition to cART. Participants in Cohort 1R were to receive RPV 25 mg once daily orally for 4 to 6 weeks in addition to cART, followed by 3 IM injections of RPV LA, each separated by 4 weeks (900 mg for the first injection and 600 mg for the second and third injections), in addition to cART.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A
15. Concomitant therapy	<p>Permitted medications: All concomitant medications received by enrolled participants were to be noted in the applicable source documents as part of the medical and medication histories obtained at each study visit. This was to include prescription and non-prescription (over-the-counter) medications; vaccines and other preventive medications; therapeutic foods and nutritional supplements; and alternative, complementary, and traditional medications and preparations. All concomitant medications (except herbal or traditional) were to be entered into the eCRF.</p> <p>Any study participant who required a medication considered prohibited per protocol while on study drug was required to have the study drug held or permanently discontinued. Upon identification of the need for a prohibited medication, the site investigator was to consult the CMC for further guidance on study drug management.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	The primary analysis population for the Cohort 1 Week 16 interim analysis included all participants who took at least 1 dose of any study drug; this population was analyzed with respect to the objectives listed above (Item #10).
17. Criteria for evaluation safety	The primary analysis population for the Cohort 1 Week 16 interim analysis included all participants who took at least 1 dose of any study drug; this population was analyzed with respect to the objectives listed above (Item #10).
18. Statistical methods	Percentages and descriptive statistics were calculated with a primary focus on safety

and PK data. No statistical testing was performed. Confidence intervals (CIs) were generated for key safety and PK outcomes. Listings were generated for all available data.

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

		Cohort 1C (n=8)	Cohort 1R (n=15)	Total (N=23)
Age (years)	n	8	15	23
	Mean (standard deviation [SD])	14.9 (1.96)	15.9 (1.53)	15.6 (1.73)
	Median (25th percentile, 75th percentile [Q1,Q3])	14.5 (13.5, 17.0)	17.0 (15.0, 17.0)	16.0 (14.0, 17.0)
	Min, Max	12, 17	12, 17	12, 17
Sex at Birth (n [%])	Female	2 (25.0)	8 (53.3)	10 (43.5)
	Male	6 (75.0)	7 (46.7)	13 (56.5)
Race (n [%])	Asian	1 (12.5)	0	1 (4.3)
	Black or African American	7 (87.5)	11 (73.3)	18 (78.3)
	White	0	4 (26.7)	4 (17.4)
Ethnicity (n [%])	Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	12 (80.0)	20 (87.0)
	Hispanic or Latino	0	3 (20.0)	3 (13.0)
Body Mass Index (BMI; kg/m ²)	n	8	15	23
	Mean (SD)	20.7 (3.7)	24.5 (4.7)	23.2 (4.7)
	Median (Q1,Q3)	19.6 (18.2, 23.4)	24.5 (20.5, 27.9)	23.5 (19.4, 27.2)
	Min, Max	16.4, 27.2	17.0, 31.3	16.4, 31.3
Completed Week 4b (oral)		8 (100.0)	14 (93.3)	22 (95.7)
Completed Week 16 (oral + IM)		8 (100.0)	13 (86.7)	21 (91.3)
Prematurely Discontinued Study Treatment (Adverse Event [AE])		0	2 (13.3)	2 (8.7)

20. Efficacy/PK results

Efficacy: All participants were virologically suppressed to <50 c/mL at Week 16, and there were no incidents of confirmed virologic failure through the Cohort 1 Week 16 interim analysis. Thus, no resistance data are available for summary.

Pharmacokinetics: The median Week 2 area under the plasma concentration-time curve (AUC) for CAB following oral dosing (160 µg•h/mL) was within the target range of 46 to 277 µg•h/mL, and the median concentration 28 days after the third injection (i.e., Week 16 trough concentration [C₀]) for CAB following IM administration (3.11 µg/mL) was within the target range of 0.8 to 6.7 µg/mL. The

median concentration 28 days after the third injection for RPV following IM administration (52.9 ng/mL) was within the target range of 39 to 154 ng/mL. The target ranges defined for each comparison were based on adult data.

21. Safety results

	Cohort IC (n=8) n (%)			Cohort IR (n=15) n (%)		
	OLI ^a	Week 16 ^b	All Data ^c	OLI ^a	Week 16 ^b	All Data ^c
Any AE ^d	3 (37.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	12 (80.0)	15 (100)	15 (100)
Any AE, ^d excluding injection site reactions (ISRs)	Not applicable (n/a)	6 (75.0)	Not reported (NR)	n/a	14 (93.3)	NR
Any ISR	n/a	5 (62.5)	NR	n/a	8 (61.5)	NR
Any ≥Grade 3 ^e AE ^d	0	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (26.7)
Drug-related ^f AE ^d	1 (12.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	2 (13.3)	9 (60.0)	9 (60.0)
Drug-related AE, excluding ISRs	n/a	2 (25.0)	NR	n/a	4 (26.7)	NR
Drug-related ≥Grade 3 ^e AE	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Permanently discontinued study treatment due to drug-related ^f AE	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Any serious AE (SAE) ^{d,g}	0	0	0	0	0	1 (6.7)
Drug-related ^f SAE	0	0	0	0	0	0
Fatal SAE	0	0	0	0	0	0
Drug-related ^f fatal SAE	0	0	0	0	0	0

- AEs after oral treatment end date +1 day for participants who discontinued treatment in OLI and AEs after Week 4b injection date -1 day for participants who received injections have been excluded from the OLI analysis.
- AEs after oral treatment end date +1 day for participants who discontinued treatment in OLI and AEs after final injection date +42 days for participants who received injections have been excluded from the analysis through Week 16.
- Includes data from LSFU; no results have been excluded from the analysis for all available data.
- Includes clinical and laboratory-related AEs.
- Grade 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Potentially Life-Threatening, 5 = Death; no Grade 5 AEs were reported.
- Drug-relatedness of AEs was determined by the investigator.
- SAEs included International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-defined SAEs and malignancies.

The most common AEs reported through Week 16 (occurring in ≥3 participants in

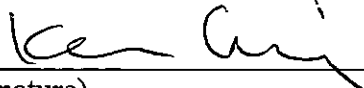
either Cohort 1C or Cohort 1R) are presented below:

Preferred Term	Cohort 1C (n=8)					Cohort 1R (n=15)				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grade	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total
Injection site pain	2 (25.0)	3 (37.5)	0	0	5 (62.5)	6 (40.0)	3 (20.0)	0	0	9 (60.0)
Cough	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	5 (62.5)	3 (20.0)	0	0	0	3 (20.0)
Nasal congestion	3 (37.5)	0	0	0	3 (37.5)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	3 (20.0)
Headache	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)	3 (20.0)	0	0	4 (26.7)
Oropharyngeal pain	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)	3 (20.0)	0	0	0	3 (20.0)
Nasal mucosal disorder	0	0	0	0	0	3 (20.0)	0	0	0	3 (20.0)

Two participants in Cohort 1R discontinued treatment with study drug prematurely: 1 due to Grade 3, non-serious, drug hypersensitivity following the first oral dose of RPV and 1 due to Grade 1 procedural pain when the first injection was attempted. For the latter participant, no RPV LA was injected at the time of the administration attempt due to the participant requesting cessation of the procedure.

Drug-related AEs were reported by 5 (62.5%) and 9 (60.0%) participants in Cohort 1C and Cohort 1R, respectively; the most commonly reported drug-related AE was injection site pain (n=5 [62.5%] and n=8 [53.3%] in Cohort 1C and Cohort 1R, respectively). Two drug-related AEs ≥Grade 3 were reported: the aforementioned drug hypersensitivity leading to study drug discontinuation in a participant in Cohort 1R and a non-serious Grade 3 AE of insomnia in a participant in Cohort 1C.

One participant in Cohort 1R had a Grade 4 SAE of blood creatine phosphokinase increased beginning on Day 184 (LSFU) that was considered not related to study

	<p>drug. There were no deaths or pregnancies in either Cohort 1C or Cohort 1R. There were no clear patterns in median hematology or chemistry parameters over time for participants in either Cohort 1C or Cohort 1R; the majority of all participants had no changes in grade for all graded laboratory parameters through Week 16. No clinically important findings were noted in either Cohort 1C or Cohort 1R with respect to electrocardiograms (ECGs) or vital signs. No new safety signals were identified relative to the established safety profile with CAB + RPV in HIV treatment for adults.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The observed PK and safety data from this study support the acceptability of the use of the adult CAB + RPV monthly dosing regimen in adolescents. • The observed PK profiles met the desired exposure targets for CAB (oral and IM administration) and RPV (IM administration). • The Cohort 1 Week 16 interim analysis safety data observed in adolescents receiving either CAB or RPV did not identify any new safety concerns or new safety signals in comparison with the safety profile established with CAB + RPV in the treatment of HIV-positive adults or relative to the known safety profile of oral RPV in adults and adolescents.
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p style="text-align: center;">  _____ (signature) </p> <p style="text-align: center;"> Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare </p>

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

Звіт про клінічне випробування - 31
Випробування ID-208580

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, 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	Фаза I/II дослідження безпеки, прийнятності, переносимості та фармакокінетики перорального та ін'єкційного каботегравіру тривалої дії та ін'єкційного рилпівіріну тривалої дії у ВІЛ-інфікованих дітей та підлітків з вірусологічною супресією - когорта 1, тиждень 16, проміжний звіт, дослідження 208580 (когорта 1, тиждень 16)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період клінічного випробування	з [03 квітня 2019] – [10 вересня 2020]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США і Пуерто-Ріко
9. Кількість досліджуваних	<p>Когорта 1</p> <p>Заплановано: 35</p> <p>Фактично: 23</p>

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підтвердити дози для перорального застосування САВ з подальшим застосуванням ін'єкційного САВ пролонгованої дії (САВ LA) у підлітків, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), з вірусологічною супресією, шляхом оцінки: <ul style="list-style-type: none"> ○ Безпека та фармакокінетика багаторазових доз (РК) пероральних САВ до 4-го тижня; ○ Безпека та багаторазові дози САВ LA до 16-го тижня. • Підтвердити дози для ін'єкційних RPV LA у ВІЛ-інфікованих підлітків з вірусологічною супресією, оцінивши безпеку та РК багаторазових доз RPV LA до 16-го тижня. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити переносимість та прийнятність САВ LA до 16-го тижня у ВІЛ-інфікованих підлітків з вірусологічною супресією. • Оцінити переносимість та прийнятність RPV LA до 16-го тижня у ВІЛ-інфікованих підлітків з вірусологічною супресією.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження 208580 - це поточне багатоцентрове, відкрите, непорівняльне дослідження 1/2 фази безпеки, прийнятності, переносимості та РК перорального та ін'єкційного САВ та ін'єкційного RPV у вірусологічно пригнічених ВІЛ-інфікованих підлітків віком від 12 до <18 років та вагою не менше 35 кг, які отримують стабільну комбіновану антиретровірусну терапію (сART), що складається з 2 або більше препаратів з 2 або більше класів антиретровірусних лікарських засобів.</p> <p>ВІЛ-1 інфіковані учасники підліткового віку були зараховані до Когорти 1 та віднесені до Когорти 1С або Когорти 1R залежно від їхньої попередньої схеми сART. Після включення в дослідження учасники отримували щонайменше 4 тижні перорального введення (OLI) САВ або RPV, продовжуючи при цьому фонову сART (Когорта 1, Крок 1) для оцінки переносимості перед початком ін'єкцій призначеного препарату в LA. Ін'єкції LA вводили протягом 4 тижнів (Q4W), загалом 3 ін'єкції, одночасно продовжуючи фонову сART (Когорта 1, Крок 2). Когорта 2 (САВ + RPV) не була відкрита для накопичення даних на момент відсікання даних для проміжного аналізу Когорти 1 Тиждень 16; отже, поки що немає даних для пероральних схем</p>

CAB + RPV або комбінованих схем CAB LA + RPV LA у підлітків.

Детальна інформація про дозування CAB або RPV для когорти 1 наведена нижче:

- CAB (когорта 1C) - CAB 30 мг один раз на добу перорально протягом щонайменше 4 тижнів (максимум до 6 тижнів) на додаток до cART (крок 1), після чого 3 внутрішньом'язові (IM) ін'єкції CAB LA, кожна з яких розділена 4 тижнями (600 мг для першої ін'єкції та 400 мг для другої та третьої ін'єкцій), на додаток до cART (крок 2).
- RPV (когорта 1R) - RPV 25 мг один раз на добу перорально протягом щонайменше 4 тижнів (максимум до 6 тижнів) на додаток до cART (крок 1), після чого 3 в/м ін'єкції RPV LA, кожна з яких розділена 4 тижнями (900 мг для першої ін'єкції та 600 мг для другої і третьої ін'єкцій), на додаток до cART (крок 2).

Учасники когорти 1 мали спостерігатися протягом 64 тижнів. Учасники повинні були спостерігатися протягом щонайменше 4 тижнів на Етапі 1 (OLI) і щонайменше 12 тижнів на Етапі 2 (ін'єкційна фаза). За учасниками слід було спостерігати (на cART, без досліджуваного препарату) протягом додаткових 48 тижнів після завершення 16-го тижня в рамках довгострокового спостереження за безпекою та вимиванням PK (LSFU).

12. Основні критерії включення

У цьому дослідженні брали участь ВІЛ-1-інфіковані підлітки з вірусологічною супресією (рівень рибонуклеїнової кислоти [РНК] ВІЛ-1 <50 копій на мілілітр [к/мл]) віком від 12 до <18 років і вагою не менше 35 кг, які отримують стабільну антиретровірусну терапію (cART), що складається з 2 або більше препаратів з 2 або більше класів антиретровірусних препаратів.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Досліджуваний продукт	Доза та спосіб застосування	Номери серій
CAB	Таблетки по 30 мг перорально	172401846,172401848, 182410366
CAB LA	600 мг, 400 мг IM	172406227 192413900
RPV	Таблетки по 25 мг перорально	HGL7400, JGL2C00
RPVLA	900 мг, 600 мг IM	172406706,192414530, 202417589

	Учасники, які отримували схему cART на основі інгібіторів протеази (PI) та/або нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI), повинні бути віднесені до когорти 1C, а учасники, які отримували схему cART на основі інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази (INSTI), повинні бути віднесені до когорти 1R. Учасники когорти 1C повинні були отримувати CAB 30 мг один раз на день перорально протягом 4-6 тижнів на додаток до cART, після чого їм було призначено 3 ін'єкції CAB LA внутрішньовенно з інтервалом у 4 тижні (600 мг для першої ін'єкції та 400 мг для другої і третьої ін'єкцій), на додаток до cART. Учасники когорти 1R повинні були отримувати RPV 25 мг один раз на день перорально протягом 4-6 тижнів на додаток до cART, а потім 3 ін'єкції RPV LA внутрішньовенно з інтервалом у 4 тижні (900 мг для першої ін'єкції та 600 мг для другої та третьої ін'єкцій) на додаток до cART.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати: Усі супутні лікарські засоби, які отримували учасники, повинні бути зазначені у відповідних первинних документах як частина історії хвороби та медикаментозного лікування, отриманої під час кожного візиту в дослідження. Сюди мали входити рецептурні та безрецептурні (безрецептурні) ліки; вакцини та інші профілактичні препарати; лікувальні продукти харчування та харчові добавки; а також альтернативні, комплементарні та традиційні ліки і препарати. Всі супутні ліки (крім рослинних або традиційних) повинні бути внесені в eCRF.</p> <p>Будь-який учасник дослідження, який потребував ліків, що вважаються забороненими згідно з протоколом, під час прийому досліджуваного препарату, повинен був призупинити прийом досліджуваного препарату або назавжди припинити його прийом. При виявленні потреби в забороненому лікарському засобі дослідник повинен був проконсультуватися з СМС для отримання подальших вказівок щодо поведінки з досліджуваним лікарським засобом.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна популяція для проміжного аналізу Когорти 1 Тиждень 16 включала всіх учасників, які прийняли принаймні 1 дозу будь-якого досліджуваного препарату; ця популяція була проаналізована відповідно до цілей, перелічених вище (пункт №10).
17. Критерії оцінки безпеки	Первинна популяція для проміжного аналізу Когорти 1 Тиждень 16 включала всіх учасників, які прийняли принаймні 1 дозу будь-якого досліджуваного препарату; ця популяція була проаналізована відповідно до цілей, перелічених вище (пункт №10).
18. Статистичні методи	Відсотки та описові статистичні дані були розраховані з першочерговим акцентом на

дані з безпеки та РК. Статистичне тестування не проводилося. Довірчі інтервали (CI) були сформовані для ключових результатів з безпеки та РК. Списки були сформовані для всіх наявних даних.

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

		Когорта 1C (n=8)	Когорта 1R (n=15)	Загалом (N=23)
Вік (років)	n	8	15	23
	Середнє значення (стандартне відхилення) (SD)	14,9(1,96)	15,9 (1,53)	15,6 (1,73)
	Медіана (25-й перцентиль, 75-й перцентиль (Q1, Q3))	14,5(13,5, 17,0)	17,0(15,0, 17,0)	16,0(14,0, 17,0)
	Мін. Макс.	12,17	12,17	12,17
Стать та народження (n [%])	Жіноча	2(25,0)	8 (53,3)	10 (43,5)
	Чоловіча	6(75,0)	7 (46,7)	13 (56,5)
Раса(n [%])	Азіатська раса	1(12,5)	0	1 (4,3)
	Чорношкірі або афро-американці	7(87,5)	11 (73,3)	18 (78,3)
	Білошкірі	0	4(26,7)	4 (17,4)
Етнічна приналежність(n [%])	Не іспаномовні чи латиноамериканці	8(100,0)	12 (80,0)	20 (87,0)
	Латиноамериканці або латиноамериканці	0	3(20,0)	3 (13,0)
Індекс маси тіла (BMI; кг/м ²)	n	8	15	23
	Середнє значення (SD)	20,7(3,7)	24,5 (4,7)	23,2 (4,7)
	Медіана (Q1, Q3)	19.6(18.2,23.4)	24.5(20.5,27.9)	23.5(19.4, 27.2)
	мін, макс	16.4,27.2	17.0,31.3	16,4, 31,3
Завершено Тиждень 4b (перорально)		8(100,0)	14 (93,3)	22 (95,7)
Завершено Тиждень 16 (перорально+ ІМ)		8(100,0)	13 (86,7)	21 (91,3)
Передчасне припинення лікування у дослідженні (побічна реакція) (ПР)		0	2(13,3)	2 (8,7)

20. Результати ефективності

Ефективність: У всіх учасників вірусологічне пригнічення було досягнуто до <50 кл/мл на 16-му тижні, і не було жодного випадку підтверженої вірусологічної невдачі в проміжному аналізі Когорти 1 на 16-му тижні. Таким чином, для узагальнення немає даних про стійкість.

Фармакокінетика: Середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) у плазмі крові на 2-му тижні після перорального застосування (160 мг/мл) для САВ була в межах цільового діапазону від 46 до 277 мг•мл, а середня концентрація через 28 днів

після третьої ін'єкції (тобто концентрація на 16-му тижні [C0]) для САВ після внутрішньовенного введення (3,11 $\mu\text{g}/\text{мл}$) була в межах цільового діапазону від 0,8 до 6,7 $\mu\text{g}/\text{мл}$. Медіана концентрації через 28 днів після третьої ін'єкції для RPV після внутрішньовенного введення (52,9 $\text{ng}/\text{мл}$) була в межах цільового діапазону від 39 до 154 $\text{ng}/\text{мл}$. Цільові діапазони, визначені для кожного порівняння, базувалися на даних дорослих.

21. Результати безпеки

	Когорта IC (n=8) n (%)			Когорта IR (n=15) n (%)		
	ОЛІ ^a	ТИЖДЕНЬ 16 ^b	Всі дані ^c	ОЛІ ^a	ТИЖДЕНЬ 16 ^b	Всі Дані ^c
Будь-яка ПР	3(37,5)	6(75,0)	6(75,0)	12(80,0)	15(100)	15(100)
Будь-які ПР, д за винятком реакцій у місці введення (ISR)	Немає даних (н/д)	6(75,0)	Не повідомляється (NR)	н/д	14(93,3)	NR
Будь-яка ISR	н/д	5(62,5)	NR	н/д	8(61,5)	NR
Будь-яка ПР \geq класу 3	0	3(37,5)	4(50,0)	1(6,7)	3(20,0)	4(26,7)
ПР пов'язана з наркотиками	1(12,5)	5(62,5)	5(62,5)	2(13,3)	9(60,0)	9(60,0)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	н/д	2(25,0)	NR	н/д	4(26,7)	NR
ПР, пов'язаний із застосуванням наркотиків, \geq ступеня 3	0	1(12,5)	1(12,5)	1(6,7)	1(6,7)	1(6,7)
Постійно припинили досліджуване лікування через ПР, пов'язану з медикаментозним лікуванням	0	0	0	1(6,7)	1(6,7)	1(6,7)
Будь-яка побічна реакція (СПР)	0	0	0	0	0	1(6,7)
СПР пов'язані з лікарським засобом	0	0	0	0	0	0
Смертельна СПР	0	0	0	0	0	0
Смертельні СПР, пов'язані з наркотиками	0	0	0	0	0	0

- a. ПР після дати закінчення перорального лікування +1 день для учасників, які припинили лікування в ОЛІ, та ПР після дати введення ін'єкції на тижні 4b -1 день для учасників, які отримували ін'єкції, були виключені з ОЛІ-аналізу.
- b. ПР після дати закінчення перорального лікування +1 день для учасників, які припинили лікування в ОЛІ, та ПР після дати останньої ін'єкції +42 дні для учасників, які отримували ін'єкції, були виключені з аналізу до 16-го тижня.
- c. Включає дані LSFU; жоден результат не був виключений з аналізу за всіма наявними даними.
- d. Включає клінічні та лабораторні ПР.
- e. Ступінь 1 = середній, 2 - помірний, 3 = важкий. 4 = потенційно загрожує життю, 5 - смерть; не повідомлялося про ПР 5-го ступеня.
- f. Медикаментозну приналежність ПР визначав дослідник.
- g. До СПР належать визначені Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) СПР та злочисні новоутворення.

Найпоширеніші ПР, про які повідомлялося до 16-го тижня (що виникали у ≥ 3 учасників у когорті 1С або когорті 1R), наведено нижче:

Бажаний термін	Когорта 1С (n=8)					Когорта 1R (n=15)				
	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)	п (%)
Ступінь	1	2	3	4	Загалом	1	2	3	4	Загалом
Біль у місці введення	2 (25,0)	3 (37,5)	0	0	5 (62,5)	6 (40,0)	3 (20,0)	0	0	9 (60,0)
Кашель	4 (50,0)	1 (12,5)	0	0	5 (62,5)	3 (20,0)	0	0	0	3 (20,0)
Закладеність носа	3 (37,5)	0	0	0	3 (37,5)	2 (13,3)	1 (6,7)	0	0	3 (20,0)
Головний біль	1 (12,5)	0	0	0	1 (12,5)	1 (6,7)	3 (20,0)	0	0	4 (26,7)
Орофарингеальний біль	2 (25,0)	0	0	0	2 (25,0)	3 (20,0)	0	0	0	3 (20,0)
Захворювання слизової оболонки носа	0	0	0	0	0	3 (20,0)	0	0	0	3 (20,0)

Двоє учасників Когорти 1R передчасно припинили лікування досліджуваним препаратом: 1 через несерйозну медикаментозну гіперчутливість 3-го ступеня після першої пероральної дози RPV та 1 через процедурний біль 1-го ступеня під час спроби першої ін'єкції. Останньому учаснику під час спроби введення не було введено жодного препарату RPV LA через те, що учасник попросив припинити процедуру.

Про ПР, пов'язані з прийомом препарату, повідомили 5 (62,5%) та 9 (60,0%) учасників у когортах 1С та 1R відповідно; найпоширенішою ПР, пов'язаною з прийомом препарату, був біль у місці ін'єкції (n=5 [62,5%] та n=8 [53,3%] у когортах 1С та 1R, відповідно). Повідомлялося про два пов'язані з препаратом ПР ≥ 3 -го ступеня: вищезгадана гіперчутливість до препарату, що призвела до припинення прийому досліджуваного препарату в учасника когорти 1R, та несерйозне ПР 3-го ступеня у вигляді безсоння в учасника когорти 1С.

	<p>В одного учасника когорти 1R спостерігалось підвищення рівня креатинфосфокінази крові 4-го ступеня, починаючи з 184-го дня (LSFU), що вважалося не пов'язаним з прийомом досліджуваного препарату. Смертей або вагітностей не було ні в когорті 1C, ні в когорті 1R. Не було виявлено чітких закономірностей у середніх значеннях гематологічних або хімічних показників з плином часу для учасників Когорти 1C або Когорти 1R; у більшості всіх учасників не було змін в оцінці всіх лабораторних показників до 16-го тижня. Ні в когорті 1C, ні в когорті 1R не було виявлено жодних клінічно важливих даних щодо електрокардіограми (ЕКГ) або показників життєдіяльності. Не було виявлено жодних нових сигналів безпеки відносно встановленого профілю безпеки при застосуванні CAB + RPV у лікуванні ВІЛ-інфекції у дорослих.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Спостережувані дані щодо РК та безпеки, отримані в цьому дослідженні, підтверджують прийнятність застосування щомісячного режиму дозування дорослого препарату CAB + RPV у підлітків. • Спостережувані профілі РК відповідали бажаним цільовим значенням експозиції для CAB (пероральне та внутрішньовенне введення) та RPV (внутрішньовенне введення). • Дані проміжного аналізу безпеки Когорти 1 Тиждень 16, що спостерігалися у підлітків, які отримували або CAB, або RPV, не виявили жодних нових проблем безпеки або нових сигналів безпеки порівняно з профілем безпеки, встановленим для CAB + RPV при лікуванні ВІЛ-позитивних дорослих, або порівняно з відомим профілем безпеки перорального застосування RPV у дорослих та підлітків.
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</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 - 32
Study ID-201584

1. Name of medicinal product (registration certificate No, if available)	APRETUDE, prolonged-release suspension for injection, 200 mg/ml
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	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 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
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants: Week 124 Results – Amendment 01, Study 201584 Week 124
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	from [27October2016] – [21February2020]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Canada, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, Russia, South Africa, Spain, United Kingdom and the USA

9. Number of trial subjects	planned: 629 actual: 566
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To demonstrate the non-inferior antiviral activity of switching to intramuscular (IM) Cabotegravir (CAB) + Rilpivirine (RPV) every 4 weeks (monthly) compared to continuation of continued/current antiretroviral regimen (CAR) over 48 weeks in human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) antiretroviral naïve subjects. <p>Main Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the antiviral and immunologic effects, safety and tolerability, and viral resistance of cabotegravir (CAB) LA + rilpivirine (RPV) LA at Week 124 and over time for subjects in the randomized CAB + RPV group and for subjects switching from ABC/DTG/3TC to CAB + RPV in the Extension Phase, with and without oral lead-in (OLI). • To evaluate the pharmacokinetics of CAB and RPV in the setting of no OLI for subjects switching from ABC/DTG/3TC to CAB + RPV in the Extension Phase.
11. Clinical trial design	<p>This was a 120-week Phase 3, multi-phase, randomized, open label, active-controlled, multicenter, parallel-group, non-inferiority study in human immunodeficiency virus (HIV)-1, antiretroviral therapy (ART)-naïve adult subjects.</p> <p>All subjects completed the Screening Phase up to 35 days prior to Induction Baseline (Week -20). Eligible subjects were enrolled into the Induction Phase of the study and received ABC/DTG/3TC for 20 weeks (Week -20 to Day 1). For subjects who were HLA-b*5701 positive, dolutegravir (DTG) was taken with a non-abacavir (ABC) nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone, chosen per investigator.</p>

Subjects who had an HIV-1 RNA <50 c/mL at the Week -4 Visit were eligible to enter the Maintenance Phase. Eligible subjects were randomized (1:1) to receive either oral current antiretroviral regimen (CAR; ABC/DTG/3TC or the alternative non-abacavir backbone) or oral CAB 30 mg + RPV 25 mg once daily for a minimum of 4 weeks (oral lead-in [OLI]) followed by intramuscular (IM) CAB + RPV every 4 weeks thereafter. Randomization was stratified by the subject's Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (<100 000, ≥100 000 c/mL) and sex at birth.

Subjects randomized to CAR during the Maintenance Phase continued CAR for at least an additional 100 weeks. Subjects who successfully completed Week 100 (without meeting study defined withdrawal criteria and who remained virologically suppressed at Week 96: HIV-1 RNA <50 c/mL) were given the option to switch to IM CAB + RPV in the Extension Phase or be withdrawn from the study. The transition from CAR to CAB + RPV within the Extension Phase could be completed with an OLI (OLI group) or without an OLI (Direct to Inject [DTI] group) prior to commencement of injectable treatment. The OLI decision was made by the subject in consultation with the investigator and had to be appropriately documented.

For subjects who chose to transition directly to injection in the Extension Phase (DTI group), the last dose of CAR and first injections of CAB + RPV (initial loading doses) were administered at Week 100. CAB + RPV injections were administered every 4 weeks (±7 days) thereafter for at least 24 weeks.

For subjects who chose to transition to CAB + RPV using the OLI (OLI group), subjects initiated the oral CAB + oral RPV once daily at Week 100 and continued for at least 4 weeks. At the Week 104a visit, subjects received the last dose of oral CAB + oral RPV and the initial loading doses of CAB + RPV injections. CAB + RPV injections were administered every 4 weeks (±7 days)

	<p>thereafter for at least 20 weeks.</p> <p>All subjects randomized to CAB + RPV during the Maintenance Phase continued IM CAB + RPV for at least an additional 96 weeks. All subjects who successfully completed Week 100 of CAB LA + RPV LA treatment in the Maintenance Phase continued to have access to CAB LA + RPV LA in the Extension Phase.</p> <p>Any subject who received at least a single dose of IM CAB and/or RPV and discontinued the CAB + RPV regimen for any reason entered a 52-week Long-Term Follow-Up (LTFU) Phase and were followed as part of the study during this time. Subjects were to remain on suppressive highly active antiretroviral therapy (HAART) for at least 52 weeks after the last dose of IM CAB and/or RPV.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>This study recruited HIV-1 infected (Screening plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 c/mL), ART naïve (≤ 10 days of prior therapy with any ART following a diagnosis of HIV-1 infection), male and female (nonpregnant, nonlactating and practicing adequate contraception) subjects ages ≥ 18 years.</p>

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Investigational Product	Formulation and Route of Administration	Batch Numbers
ABC/DTG/3TC	600 mg of abacavir, 50 mg dolutegravir, and 300 mg of lamivudine tablet Oral	162397899 162399408 162400125 172404268 172406019 182409293
DTG	50 mg tablet Oral	162397898 162400124 172403446 182410126
CAB	30 mg tablet Oral	162397444 162397446 172401848 182410366
CAB LA	200 mg/mL IM	162397422 162400224 182407569 182409720 172406227 182408221 182412298 192413899 192413900 192413898
RPV	25 mg tablet Oral	162398886 182408803
RPV LA	300 mg/mL IM	162399043 162399581 172405963 172406706 182411817 172406075 192412787 192414530

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	ABC/DTG/3TC or DTG + the alternative non-abacavir backbone, see table above in Item #13.
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Concomitant medications (prescription and non-prescription) were permitted during the course of the study at the investigator's discretion (except for prohibited medications) and were administered only as medically necessary during the study. Permitted medications/non-drug therapies and prohibited medications/ non-drug therapies are described in Protocol Section 6.13.
16. Criteria for evaluation efficacy and PK	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with a 'virologic failure' endpoint as per FDA Snapshot algorithm at Week 48 (Missing, Switch, or Discontinuation = Failure, Intent-to-Treat Exposed [ITT-E] Population). <p>Main secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with human immunodeficiency virus (HIV)-1 RNA ≥ 50 c/mL (Snapshot algorithm) at Week 124 (with and without OLI for the Extension Switch population). • Proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA < 50 c/mL and HIV-1 RNA < 200 c/mL over time. • Proportion of subjects with confirmed virologic failure (CVF) over time. • Incidence of treatment emergent genotypic and phenotypic resistance to CAB and RPV over time. • Absolute values and change from Baseline in CD4+ cell counts over time. • To evaluate plasma CAB and RPV concentrations over time (Week 100 [direct to inject, DTI] and Week 104 [DTI and OLI])

17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence and severity of AEs and laboratory abnormalities over time. • Proportion of subjects who discontinue treatment due to AEs over time. • Absolute values and change in laboratory parameters over time.
18. Statistical methods	<p><u>Sample Size Estimation:</u></p> <p>Due to a lack of statistical testing in the Extension Phase of the study, adequate power was not necessary for the interpretation of the Week 124 results and, thus, a firm sample size was not required. The 566 subjects recorded in the ITT-E population were expected to provide a large enough sample to demonstrate a clinically meaningful proportion.</p> <p>Additionally, since there was no hypothesis testing for the Week 124 analysis, an agreed-upon non-inferiority margin was also not required for the Week 124 analysis. A 6% margin was chosen to assess the primary endpoint of non-inferiority in the proportion of subjects with Snapshot HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 48 for CAB + RPV due to its potential to power a treatment effect with a 3% difference.</p> <p><u>Key Analysis Populations:</u></p>

Population	Definition / Criteria
All Subjects Enrolled	<ul style="list-style-type: none"> All enrolled subjects who received at least one dose of study drug during the Induction Phase.
Intent-to-Treat-Exposed (ITT-E)	<ul style="list-style-type: none"> All randomized subjects who received at least one dose of study drug during the Maintenance Phase of the study (on or after Day 1 visit). Subjects were analyzed according to the randomized treatment regardless of what treatment was actually received.
Safety	<ul style="list-style-type: none"> All randomized subjects who received at least one dose of study drug during the Maintenance Phase of the study (on or after Day 1 visit). Subjects were assessed according to actual treatment received.
Pharmacokinetic (PK)	<ul style="list-style-type: none"> All subjects who received CAB and / or RPV and had PK sampling during the study and provided evaluable CAB and /or RPV plasma concentration data (i.e., at least 1 non-missing PK assessment (non-quantifiable values were considered as non-missing values).
Confirmed Virologic Failure (CVF)	<ul style="list-style-type: none"> Comprised of all subjects in the ITT-E Population who met CVF <p>*CVF during the Maintenance and Extension Phases was defined as rebound as indicated by two consecutive plasma HIV-1 RNA levels ≥ 200 c/mL after prior suppression to < 200 c/mL</p>
Extension Switch	<ul style="list-style-type: none"> All randomized subjects from ABC/DTC/3TC arm who received at least one dose of CAB and/or RPV during the Extension Phase of the study. Subjects were assessed according to actual treatment received during the Extension Phase.
Long-Term Follow-Up (LTFU)	<ul style="list-style-type: none"> All subjects receiving at least one dose of CAB LA and/or RPV LA who have discontinued the CAB LA+ RPV LA regimen and have a least one Long-Term Follow-up Phase clinic visit.

Efficacy, Safety, PK, and Virology Analyses

For the Week 124 endpoints, efficacy and safety parameters were analyzed for the Extension Switch Population for the Extension Phase (Week 100 to Week 124) only. In the randomized CAB + RPV group, efficacy and safety parameters were analyzed for the Maintenance + Extension (Day 1 to Week 124) Phase.

Primary Efficacy Analyses:

The primary efficacy analysis was based on the ITT-E Population using the Snapshot algorithm at Week 48 and was presented in the Study 201584 Week 48 CSR.

Secondary Efficacy Analyses:

Secondary efficacy analyses were conducted at the Week 96 endpoint and were presented in the Study 201584 Week 96 CSR.

During the Extension Phase, plasma for quantitative HIV-1 RNA was collected and the proportion of subjects in each treatment group with plasma HIV-1 RNA <200 c/mL and <50 c/mL, and HIV-1 RNA \geq 200 c/mL and \geq 50 c/mL, respectively, over time was summarized using the Snapshot algorithm. The proportion of subjects with CVF was also summarized over time.

Absolute values and change from Baseline for CD4+ lymphocyte count, and absolute values for plasma HIV-1 RNA, were summarized over time using descriptive statistics (mean, median, interquartile range, min and max). The incidence of HIV-1 disease progression (AIDS and death) during the Maintenance Phase was presented.

Safety Analyses:

Safety data (Adverse events [AEs], serious adverse events [SAEs], injection site reactions [ISRs], withdrawals) were listed and summarized by treatment group.

The extent of exposure was summarized for each treatment group. Adherence to the CAB + RPV dosing schedule in relation to the projected date was assessed.

Changes from Maintenance Baseline (Day 1) and Extension Baseline (Week 100) in laboratory parameters (including fasting lipids), vital signs, and electrocardiogram (ECG) data were summarized. In addition, the number and percentage of subjects with maximum graded laboratory toxicities (of increased severity relative to last value collected up to and including the start of maintenance phase study drug, based on Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome [DAIDS] categories) were summarized by treatment group.

Pharmacokinetic Analyses:

Plasma CAB and RPV concentrations over time were summarized by visit for all subjects in the Extension Switch Population. In the DTI group, PK samples were collected at Week 100 (2 hours post injection), Week 101 (1 week post injection), and at Week 104a (predose). PK samples in the DTI group were collected 24 to 32 days after the prior injection. In the OLI group, PK samples were collected at Week 104b predose and 2 hours post dose. PK samples in the OLI group were collected within a window of 20 to 28 hours after the previous oral dose of CAB + RPV was taken, the day prior to the clinic visit.

Viral Genotyping Analyses:

The incidence of treatment emergent genotypic and phenotypic resistance was summarized by treatment arm for subjects meeting CVF criteria.

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

Demographic characteristics were generally similar between the randomized treatment groups at Maintenance Baseline. Although the majority were male, the study exceeded the goal to enroll at least 20% female subjects. Most subjects were ages 18 to <50 years (89%) with a median (range) of 34 (18 to 68) years. The predominant race was White-White/Caucasian/European heritage. The demographics of subjects who switched from CAR to CAB + RPV at Week 100 were similar between the DTI and OLI groups.

Table: Summary of Demographic Characteristics (ITT-E Population)

	Maintenance + Extension Phase Day 1 to Week 124) ^a	Extension Phase (Week 100 to Week 124) Randomized at Maintenance Baseline to CAR ^b	
	Randomized CAB + RPV (N=283) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
Demographic Characteristic			
Age (y) ^c			
Mean	35.9	38.1	39.0
SD	10.17	10.07	9.78

Median	34.0	36.0	38.0
Min.	19	21	21
Max.	68	70	65
Age group (y)			
<35	143 (51)	49 (44)	43 (36)
35 to <50	107 (38)	46 (41)	61 (50)
≥50	33 (12)	16 (14)	17 (14)
Sex at birth			
Female	63 (22)	24 (22)	27 (22)
Male	220 (78)	87 (78)	94 (78)
Race, n (%)			
White	216 (76)	77 (69)	94 (78)
Non-White	67 (24)	34 (31)	27 (22)
American Indian or Alaska Native	3 (1)	3 (3)	1 (<1)
Asian-Central/South Asian Heritage	2 (<1)	0	0
Asian-East Asian Heritage	1 (<1)	0	2 (2)
Asian-Japanese Heritage	8 (3)	8 (7)	1 (<1)
Asian-South East Asian Heritage	1 (<1)	0	0
Black or African American	47 (17)	23 (21)	21 (17)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	0	0
White-Arabic/North African Heritage	5 (2)	2 (2)	1 (<1)
White-White/Caucasian/European Heritage	211 (75)	75 (68)	93 (77)
Multiple	4 (1)	0	2 (2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	28 (10)	17 (15)	15 (12)
Not Hispanic or Latino	255 (90)	94 (85)	106 (88)
BMI (kg/m ²) ^d			
Mean	25.126	26.68	25.39
SD	4.45	5.75	4.12
Median	24.10	25.5	24.8
Min.	17.30	17.8	16.8
Max.	44.90	51.5	40.7

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation.

a. Data collected at Maintenance Baseline (Day 1).

b. Data collected at Extension Baseline (Week 100) except where otherwise noted.

c. Relative to date of first dose of CAB + RPV, where birth date is imputed as June 30 in the reported year of birth.

d. Based on last available weight collected up to and including the date of first dose of CAB + RPV (typically at Week 96) and height collected at Week -20.

20. Efficacy, PK, and virology results

Efficacy Results:

The complete results of the primary efficacy analysis are reported in the Week 48 CSR and demonstrated that once-monthly CAB + RPV was non-inferior to CAR in maintaining virologic suppression in HIV-1 infected subjects at Week 48, with few subjects having plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 48 per the Snapshot Algorithm in either group for the ITT-E and PP Populations. The upper bound of 95% CI for the adjusted treatment difference between CAB + RPV and CAR was less than the pre-defined noninferiority margin of 6%.

Extension Switch Population

The secondary analysis at Week 124 demonstrated that a similar proportion of subjects in both groups of the Extension Switch Population had HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL. One subject in the DTI group was discontinued from study drugs for lack of efficacy at Week 112. This subject had CVF and then was resuppressed on another therapy during LTFU. One subject in the OLI group was virologically suppressed throughout the study and then had a transient blip at Week 124 (HIV-1 RNA = 57 c/mL).

Table: Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 124, Snapshot Analysis (Extension Switch Population)

	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121)
Number (%) and [95% CI] of subjects with HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL	1 (0.9) [0, 2.7]	1 (0.8) [0, 2.4]

Note: Exact (Clopper-Pearson) 95% confidence intervals (95% CIs) is used if the proportion is 0% or 100%.

Otherwise, 95% CIs are derived using the normal approximation (Wald CI).

Note: Lower or Upper Wald CI values under 0% or over 100% are set to 0% or 100% respectively.

Study outcomes based on HIV-1 RNA threshold of 50 c/mL at Week 124

Snapshot analysis were similar for both groups in the Extension Switch Population.

Table: Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA of 50 c/mL cut off) at Week 124, Snapshot Analysis (Extension Switch Population)

Outcome	Extension Phase (Week 100 to Week 124) Randomized to CAR	
	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
HIV-1 RNA <50 c/mL	110 (99.1)	113 (93.4)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	1 (0.9)	1 (0.8)
Data in window not below threshold	0	1 (0.8) ^a
Discontinued for lack of efficacy	1 (0.9) ^b	0
Discontinued for other reason while not below threshold	0	0
Change in background therapy	0	0
No virologic data	0	7 (5.8)
Discontinued study due to AE	0	2 (1.7) ^c
Discontinued study for other reasons	0	5 (4.1) ^d
On study but missing data in window	0	0

a. 1 Subject had HIV-1 RNA = 57 c/mL at Week 124.

b. 1 Subject CVF at Week 112.

c. 2 subjects discontinued due to AEs of injection site pain and weight gain.

d. 5 subjects discontinued due to other reasons, which included burden of travel, prohibited medication use, subject relocated, burden of procedures/ intolerance of injections, and pregnancy.

Subjects who switched to monthly CAB + RPV from CAR in the Extension Phase (both DTI and OLI groups) had similar outcomes with respect to the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL (as per the Snapshot

algorithm) at Week 124.

Table: Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 124 - Snapshot Analysis (Extension Switch Population)

Treatment	N	Number of HIV-1 RNA <50 c/mL (%)	95% CI for Proportion
DTI	111	110 (>99)	97, 100
OLI	121	113 (93)	89, 98

Note: Exact (Clopper-Pearson) 95% confidence intervals (95% CIs) is used if the proportion is 0% or 100%.

Otherwise, 95% CIs are derived using the normal approximation (Wald CI).

Note: Lower or Upper Wald CI values under 0% or over 100% are set to 0% or 100% respectively.

The proportion of subjects with CVF during Extension Phase was low. At Week 124, 1 subject (0.4%) in the Extension Switch Population had confirmed plasma HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL. This subject was in the DTI group and was the only CVF reported in the Extension Switch Population since the Week 96 analysis. This subject was discontinued from the study due to lack of efficacy. 110 (>99%; 95% CI: 97, 100) subjects in the DTI group and 114 (94%; 95% CI: 90, 98) subjects in the OLI group had plasma HIV-1 RNA <200 c/mL. Additionally, 7 subjects in the OLI group (and none of the subjects in the DTI group) had no virologic data due to discontinuing from the study for AEs (injection site pain; weight gain) or other reasons (burden of travel, prohibited medication use, subject relocated, burden of procedures/ intolerability of injections, and pregnancy).

Mean and median CD4+ cell count increased from Extension Baseline (Week 100) over time in both the DTI and OLI groups. At Week 124, median [interquartile range (IQR)] increases from Week 100 to Week 124 in CD4+ cell counts of 11 (-109, 126) cells/mm³ in the DTI group and 10 (-75, 122) cells/mm³ in the OLI group were observed. CD8+ cell counts were collected

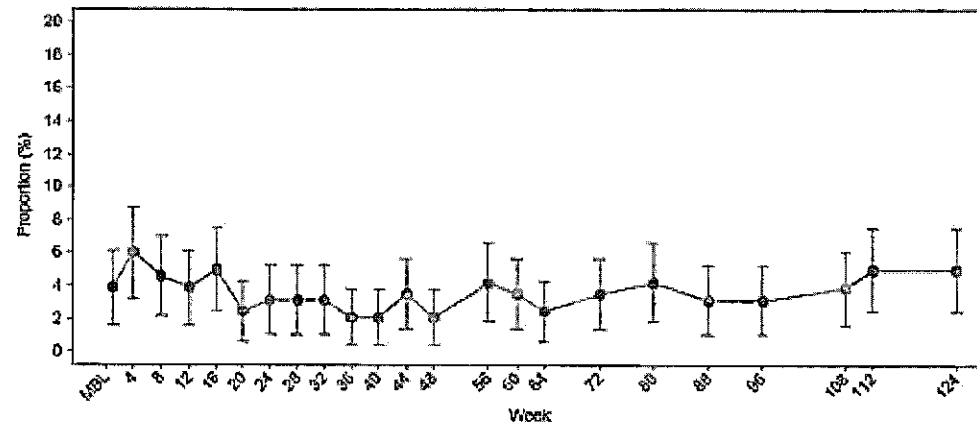
only for the OLI group in the Extension Switch Population; the median (IQR) change from Extension Baseline in CD8+ counts at Week 104 was -15.5 (-118, 66) cells/mm³.

There were no deaths associated with HIV-1 progression in this study. In the Extension Switch Population, rates of disease progression to Centers for Disease Control (CDC) Stage 3 were low in both DTI (n=3) and OLI (n=1) groups. During the Extension Phase, 2 (2%) subjects in the DTI group progressed from Stage 1 to Stage 3, and 1 subject in the DTI group and 1 subject in the OLI group had disease progression from Stage 2 to Stage 3. During the Extension Phase, new HIV-1 associated conditions were only observed in the DTI group (herpes simplex, n=1).

Efficacy Results: Randomized CAB + RPV Group

The Week 124 analysis demonstrated that monthly CAB + RPV continued to maintain virologic suppression, with 14 (4.9%; 95% CI: 2.4, 7.5) subjects (5 additional since the Week 96 analysis) having plasma HIV-1 RNA \geq 50 c/mL at Week 124 per the Snapshot Algorithm in the randomized CAB + RPV group. The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA \geq 50 c/mL in the randomized CAB + RPV group remained stable throughout the Maintenance + Extension Phases.

Figure: Proportion (95% CI) of Subjects (Randomized CAB + RPV) with HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL by Visit Snapshot Analysis (Maintenance and Extension Phase)



Note: MBL = Maintenance BL (Day 1)

Note: Exact (Clopper-Pearson) 95% confidence intervals (95% CIs) was used if the proportion was 0% or 100%. Otherwise, 95% CIs were derived using the normal approximation (Wald CI).

The majority of subjects (n=227 [80.2%]) remained suppressed with HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 124 Snapshot analysis. 42 (14.8%) subjects in the ITT-E analysis population had no virologic data at Week 124; 41/42 subjects discontinued from the study and 1 subject on the study had missing data from the visit window.

At Week 124, 1 new CVF had been reported since the Week 96 analysis. At Week 124, 232 (82% [95% CI: 78, 86]) subjects had HIV-1 RNA <200 c/mL.

Plasma HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL was an exploratory endpoint. The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL by visit during the Maintenance + Extension Phase was low in the randomized CAB + RPV group at Week 124 (n=6 [2.1%]). These 6 subjects were discontinued from the study due to lack of

efficacy. For this analysis, 45/232 subjects in the randomized CAB + RPV group had no virologic data due to discontinuing from the study for AEs or other reasons (n=44) and having missing data for the study visit window (n=1).

Mean and median CD4+ cell count increased from Maintenance Baseline (Day 1) over time. At Week 124, median (IQR) increase in CD4+ cell counts from Day 1 was 103 (-49, 235) cells/mm³.

During the Maintenance + Extension Phase, a total of 5 subjects in the randomized CAB + RPV group progressed from Stage 1 to Stage 3 and 7 subjects progressed from Stage 2 to Stage 3; 2 new subjects since Week 96 progressed to Stage 3. During the Extension Phase, 1 new HIV-1 associated condition was reported in the randomized CAB + RPV group (herpes simplex, n=1).

Pharmacokinetic Analyses

Primary Analysis: The primary PK objective at Week 124 was to evaluate the CAB and RPV pharmacokinetics when switching from ABC/DTG/3TC to CAB + RPV LA Q4W IM in the Extension Phase in the setting of the DTI and OLI group.

In the DTI group, 1 week following the initiation injection (Week 101), geometric mean (5th, 95th percentile) CAB concentrations were 1.89 µg/mL (0.438, 5.69), slightly lower but overlapping the 1-week post initiation injection (Week 5) concentrations observed in subjects receiving OLI in the randomized Q4W IM group [2.52 µg/mL (0.71, 7.52)] during Maintenance Phase, which is consistent with a residual, not clinically meaningful, contribution from OLI dosing observed in the randomized Q4W group. Geometric mean (5th, 95th percentile) CAB concentrations [1.43 µg/mL (0.403, 3.90)] 4 weeks following the initiation injection (Week 104a) were similar to 4-week concentrations

(Week 8) observed in the randomized Q4W group [1.56 µg/mL (0.55, 3.61)] during Maintenance Phase, reflecting complete washout of OLI dosing by that time point. CAB concentrations in the Extension Switch OLI group, pre- and post- the initial injection (Week 104b) were similar to those observed in the randomized CAB + RPV group during Maintenance Phase, pre- and post- initial injection (Week 4b) following OLI.

Geometric mean (5th, 95th percentile) RPV concentrations 1 week following the initiation injection in the DTI group (Week 101) were 68 ng/mL (27.5, 220), similar as compared with those receiving OLI in the randomized Q4W IM group [76.5 ng/mL (30, 175)] 1 week post injection (Week 5) during Maintenance Phase. Geometric mean (5th, 95th percentile) RPV concentrations [48.9 ng/mL (17.7, 138)] 4 weeks following the initiation injection (Week 104a) were similar to the 4-week concentrations (Week 8) observed in the randomized Q4W group [41.2 ng/mL (17.9, 92.7) during Maintenance Phase. RPV concentrations in the Extension Switch OLI group, pre- and post- the initial injection (Week 104b) were similar to those observed in the randomized CAB + RPV group, pre- and post- initial injection (Week 4b) following OLI during Maintenance Phase.

One of 111 (0.9%) subjects in the Extension Switch DTI group met the criteria for confirmed virologic failure (CVF) at Week 112. Concentrations in the CVF subject were below the 5th percentile for both CAB and RPV when compared to the overall plasma concentrations for the DTI group. 1 of 121 (0.8%) subjects in the Extension Switch OLI group had plasma HIV-1 RNA \geq 50 c/mL at Week 124 but this was not a CVF.

Virology

CVF through Week 124 was low in the study with 5 (1.8%) subjects meeting CVF in the randomized CAB + RPV group and 5 (1.8%) subjects in the randomized CAR group. During the Extension Phase, there was a CVF in the

CAB + RPV group at Week 108. The subject's baseline RT had no non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) mutations with full susceptibility to all NNRTIs. Baseline IN had L74I with susceptibility to CAB, DTG, RAL, and elvitegravir (EVG). At Week 108, the subject had NNRTI resistance mutations V106V/A, V108V/I, E138G, and M230L and integrase strand transfer inhibitor (INSTI) resistance mutations N155H and R263K. The subject was from Russia and had Subtype A1.

There was 1 additional subject in the CAR arm that switched to CAB + RPV at Week 100 (DTI group), receiving injections at Weeks 100, 100a, 108, and 112. The Week 112 visit met SVF which was subsequently confirmed. There were no INSTI resistance mutations detected at Week 112 (PGST could not be generated).

21. Safety results

Safety Results: Extension Switch Population

Adverse Events

Table: Overall Summary of Adverse Events – Extension Phase through 124 Weeks (Extension Switch Population)

	Extension Switch to CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Extension Switch to CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
Any AE	102 (92)	100 (83)
Any AE, excluding ISRs	88 (79)	85 (70)
ISR AE	87 (78)	76 (64)
Any Grade 3 to 4 AEs	5 (5)	9 (7)
Grade 3 to 4 AEs, excluding ISRs	4 (4)	5 (4)

AEs leading to withdrawal	1 (<1)	2 (2)
Drug-related AEs	86 (77)	79 (65)
Drug-related AE, excluding ISRs	22 (20)	23 (19)
Drug-related Grade 3 to 4 AE	2 (2)	4 (3)
Drug related Grade 3 to 4 AE, excluding ISR	1 (<1)	0
Any SAE	4 (4)	5 (4)
Drug-related SAEs ^a	1 (<1)	0
Fatal SAEs	0	0
Drug-related fatal SAEs	0	0

a. Drug-related SAE in the DTI group was Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified.
Note: Only on-treatment events are considered.

The percentage of subjects reporting any AE was higher in the DTI group (92%) compared with the OLI group (83%). This was at least in part attributable to the frequency of ISRs being higher in the DTI group. The frequency of individual common AEs ($\geq 5\%$) was higher in the DTI group for injection site pain (76% vs 60%), injection site induration (13% vs 7%), nasopharyngitis (18% vs 11%), and pyrexia (8% vs 3%). Diarrhoea was more frequently reported in the OLI group (8% vs 2%). All other common AEs were reported with similar frequency across the Extension Switch Population.

Most of the drug-related AEs reported were ISRs. The most frequently reported non-ISR drug-related AE in the DTI group was pyrexia (n=6 [5%] vs n=2 [2%] in the OLI group), followed by dizziness (n=3 [2%] vs n=2 [2%] in the OLI group). The most frequently reported non-ISR drug-related AEs in the OLI group were asthenia (n=3 [2%] vs n=2 [2%] in the DTI group) and insomnia (n=3 [2%] vs n=0 in the DTI group). All other non-ISR drug-related AEs were reported by ≤ 2 subjects in either group. All non-ISR drug-related AEs were Grade 1 or 2, with the exception of 1 Grade 4 AE of Hodgkin's disease mixed cellularity reported in the DTI group. This Grade 4 AE was the only drug-related

SAE reported in the Extension Switch Population.

The majority of AEs during the Extension Phase were Grade 1 or 2. No Grade 5 AEs were reported during the Extension Phase. In the DTI group, 2 subjects had non-ISR Grade 3 AEs and 2 subjects had non-ISR Grade 4 AEs. In the OLI group, 5 subjects had non-ISR Grade 3 AEs and no Grade 4 AEs were reported.

The only discontinuation due to AE in the DTI group was for an SAE of Hodgkin's disease mixed cellularity. In the OLI group, 1 subject had an AE of injection site pain and 1 subject had an AE of weight increase, both of which led to discontinuation of study drug. All 3 AEs leading to withdrawal were assessed to be related to study drug.

No deaths were reported in the Extension Switch Population through Week 124. Non-fatal SAEs were reported for 4 subjects in the DTI group and for 5 subjects in the OLI group. No single SAE occurred in more than 1 subject. The only drug-related SAE was Hodgkin's disease.

Overall, injections with CAB + RPV were well tolerated. Injection site pain was the most frequently reported ISR. ISRs were reported frequently and most commonly comprised of mild (Grade 1 or 2), short-lived, and self-resolving pain events. There were no Grade 4 or 5 ISRs, and no ISRs were SAEs. One (<1%) subject in the OLI group had ISR AEs that resulted in withdrawal from study drug. 3 subjects withdrew consent for the study with intolerability of injections given as the reason, although these were not identified as AEs. Few ISRs lasted more than 14 days (median duration 3 days). ISRs related to individual injections of either CAB or RPV followed the same trends as observed for CAB + RPV overall.

Hepatotoxicity was categorized as an AE of special interest for the current study. There were no liver findings that raised a concern for the CAB + RPV regimen

and there were no cases considered to represent drug induced liver injury (DILI). In the Extension Switch Population, no subjects met protocol-defined liver stopping criteria. One subject in the DTI group had an AE of hepatic steatosis. This was a Grade 1 nonserious AE, not related to study drug, and did not lead to any change in study drug.

Clinical Laboratory Evaluations

No clinically relevant differences were observed in clinical laboratory abnormalities, for either chemistry or hematology between the DTI and OLI groups. No clinically significant differences were observed for graded abnormalities for any of the following parameters: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, or lipase.

There were no reported events of rhabdomyolysis associated with any of the transient Grade 1 to 4 elevations of creatine phosphokinase (CPK).

Fasting lipid National Cholesterol Education Program (NCEP) categories were recorded for the OLI group only (Week 104b). No clinically relevant patterns of change in NCEP fasting lipids from Extension Baseline to maximum post Baseline category were observed.

Suicidal Ideation or Behavior

There were no additional eC-SSRS assessments after Week 96. No AEs of suicidal ideation or behavior were reported for the Extension Switch Population.

Pregnancy

One subject in the Extension Switch Population (OLI group) became pregnant during the OLI period of the Extension Phase of the study. The subject was discontinued from the study due to positive pregnancy test and started a new

non-DTG-containing regimen. Reports from the site indicated that the subject delivered a healthy baby at an estimated gestation of at least 8 months.

Safety Results: Extension Phase OLI

A total of 30 (25%) subjects in the Extension Switch OLI group were reported as having AEs during the OLI period. The most frequently reported AEs (>1% subjects) were diarrhea (3 subjects [2%]) and insomnia (3 subjects [2%]). Most AEs were Grade 1 or 2. Two (2%) subjects had AEs assessed as Grade 3 (wound infection staphylococcal, urinary retention). There were no Grade 4 or Grade 5 AEs. No SAEs were reported in the OLI group during the OLI period. No subjects withdrew from the study or discontinued study drugs during the OLI period of the Extension Phase.

Safety Results: Randomized CAB + RPV Group

Treatment Compliance

During Maintenance + Extension Phase, 15 subjects in the randomized CAB + RPV group used oral therapy to cover missed or delayed injection visits (4 to 61 days duration).

Adverse Events

Table: Overall Summary of Adverse Events – Maintenance + Extension Phase through 124 Weeks (Randomized CAB + RPV Group))

	Maintenance + Extension Phase (Day 1 to Week 124)
	Randomized CAB + RPV

	(N=283) n (%)
Any AE	276 (98)
Any AE, excluding ISRs	271 (96)
ISR AE	247 (89)
Any Grade 3 to 4 AEs	49 (17)
Grade 3 to 4 AEs, excluding ISRs	38 (13)
AEs leading to withdrawal	15 (5)
Drug-related AEs	248 (88)
Drug-related AE, excluding ISRs	102 (36)
Drug-related Grade 3 to 4 AE	17 (6)
Drug related Grade 3 to 4 AE, excluding ISR	5 (2)
Any SAE	33 (12)
Drug-related SAEs ^a	1 (<1)
Fatal SAEs	0
Drug-related fatal SAEs	0

a. Drug-related SAE was right knee monoarthritis.
Note: Only on-treatment events were considered.

The most common AE was injection site pain (84%). The most common non-ISR AE was nasopharyngitis (35%).

Most of the drug-related AEs reported were ISRs. The most frequently reported non-ISR drug-related AEs were pyrexia (18 [6%] subjects), headache (15 [5%] subjects), and fatigue (10 [4%] subjects). All other non-ISR drug-related AEs had a frequency of ≤3%. The majority of non-ISR drug-related AEs were Grade 1 or 2. No Grade 5 AEs were reported during Maintenance + Extension Phase.

No deaths were reported in the Extension Phase through Week 124. Nonfatal

SAEs were reported for 9 subjects since the Week 96 analysis. These SAEs were not related to study drug.

Overall, injections with CAB + RPV were well tolerated. Injection site pain was the most frequently reported ISR. ISRs were reported frequently and most commonly comprised of mild (Grade 1 or 2), short-lived and self-resolving pain events. There were no Grade 4 or 5 ISRs, and no ISRs were SAEs. No new Grade 3 ISRs were reported during the Extension Phase. 4 subjects withdrew consent for the study with intolerability of injections given as the reason although these were not identified as AEs. Few (5%) ISRs lasted more than 14 days (median duration 3 days). ISRs related to individual injections of either CAB or RPV followed the same trends as observed for CAB + RPV overall.

Hepatotoxicity was categorized as an AE of special interest for the current study. There were no liver findings that raised a concern for the CAB + RPV regimen and there were no cases considered to represent DILI. Since the Week 96 analysis, 1 new AE of hepatotoxicity (hepatic steatosis) was reported; this AE was nonserious and did not lead to withdrawal from study drug. Additionally, 1 subject met liver stopping criteria with ALT increased (subject also had AE of syphilis); transaminases improved and the subject was allowed to restart CAB + RPV LA dosing.

Clinical Laboratory Evaluations

No clinically relevant differences were observed in clinical laboratory abnormalities, for either chemistry or hematology between the DTI and OLI groups. No clinically significant differences were observed for graded abnormalities for any of the following parameters: alanine aminotransferase (ALT), AST, bilirubin, or lipase.

Most of the clinical chemistry abnormalities were Grade 1 or Grade 2. Grade 3

abnormalities occurred in 10 (4%) (DTI, n=7; OLI, n=3) subjects and Grade 4 abnormalities occurred in 8 (3%) (DTI, n=6; OLI, n=2) subjects in the Extension Switch Population.

There were no reported events of rhabdomyolysis associated with any of the transient Grade 1 to 4 elevations of CPK.

Fasting lipid NCEP categories were recorded for the OLI group only (Week 104b). No clinically relevant patterns of change in NCEP fasting lipids from Extension Baseline to maximum post Baseline category were observed.

Suicidal Ideation or Behavior

There were no eC-SSRS assessments after Week 96. No new AEs of suicidal ideation or behavior were reported for the randomized CAB + RPV group since the Week 96 CSR.

Pregnancy

No new pregnancies were reported in the randomized CAB + RPV group since the Week 96 analysis.

Safety Results: Long-Term Follow Up

Extension Switch Population

At the Week 124 analysis, 4 subjects in the DTI group and 5 subjects in the OLI group were ongoing in the Long-Term Follow-Up Phase; no subjects in the Extension Switch Population had yet completed the LTFU Phase. During the LTFU Phase, 2/ 4 subjects in the DTI group and 3/ 5 subjects in the OLI group had AEs reported. AEs reported in the DTI group included Grade 2 food poisoning and Grade 4 Hodgkin's disease mixed cellularity (SAE). AEs reported

	<p>in the OLI group included Grade 3 cellulitis (cellulitis left lower leg; SAE), Grade 3 herpes simplex (SAE), Grade 2 injection site abscess, Grade 2 syphilis, Grade 1 wound infection, Grade 2 foot fracture, and Grade 3 creatinine renal clearance decreased. The only AE that was assessed as related to study drugs was Hodgkin's disease mixed cellularity; the Sponsor considered the SAE to not be related to study drugs. None of the other AEs were considered related to prior exposure to CAB + RPV. No subjects had withdrawn from the study during LTFU at the time of data cut-off for this report.</p> <p><i>Randomized CAB + RPV Group</i></p> <p>At the Week 124 analysis, 16 subjects in the randomized CAB + RPV group were ongoing in the LTFU Phase and 22 subjects had completed the LTFU Phase. During the LTFU Phase, 24 subjects in the randomized CAB + RPV group had AEs (Grades 1 through 4, no Grade 5 events). The Grade 3 AEs were overdose (paracetamol), subdural hematoma, injection site pain, and epilepsy. The only Grade 4 AE was Hepatitis A. Four subjects had SAEs: hepatitis A (n=2); subdural hematoma (n=1); epilepsy (n=1); and abortion missed (n=1), which were detailed in case narratives in the Week 96 CSR. The AE of overdose occurred during Extension Phase and was assessed as related to study drug. None of the other AEs were considered related to prior exposure to CAB + RPV. No subjects withdrew from the study during LTFU.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>Efficacy Conclusions</p> <p>The complete results of the primary efficacy analysis are reported in the Week 48 CSR and demonstrated that once-monthly CAB + RPV was non-inferior to CAR in maintaining virologic suppression in HIV-1 infected subjects at Week 48, with few subjects having plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 48 per the Snapshot Algorithm in either group for the ITT-E and PP Populations. The upper bound of 95% CI for the adjusted treatment difference between CAB + RPV and CAR was</p>

less than the pre-defined noninferiority margin of 6%.

Extension Switch Population Conclusions

- Initiating CAB LA + RPV LA with DTI or OLI was similarly highly effective in the maintenance of virologic suppression.
- At Week 124 in the Extension Switch Population, rates of virologic suppression (HIV-1 RNA <50 c/mL) were high in both DTI (110/111 [99.1%] subjects) and OLI groups (113/121 [93.4%] subjects).
- At Week 124, the proportion of individuals with HIV-1 RNA \geq 50 c/mL was similar, and low, in each group (1/111 [0.9%] subject in the DTI group and 1/121 [0.8%] subject in the OLI group).
- The proportion of subjects with CVF (confirmed plasma HIV-1 RNA \geq 200 c/mL) in the Extension Switch Population was low, with only 1 (0.4%) subject in the DTI group (and none in the OLI group) who had confirmed plasma HIV-1 RNA \geq 200 c/mL.

Randomized CAB + RPV Group Conclusions

- For the randomized CAB + RPV group, the Week 124 analysis demonstrated that monthly CAB + RPV continued to maintain virologic suppression, with 14 (4.9%; 95% CI: 2.4, 7.5) subjects (6 additional since the Week 96 analysis) having plasma HIV-1 RNA \geq 50 c/mL at the Week 124 per the Snapshot Algorithm.
- The majority of subjects (n=227 [80.2%]) in the randomized CAB + RPV group remained suppressed with HIV-1 RNA <50 c/mL at the Week 124 Snapshot analysis.
- The proportion of subjects with CVF in the randomized CAB + RPV

group during Maintenance + Extension Phase was low (n=5 [1.8%]).

Safety Conclusions

Extension Switch Population Conclusions

- Initiating the CAB LA + RPV LA regimen with DTI in Study 201584 (Week 124 analysis) does not indicate any specific safety concerns related to omitting the OLI period. One subject in each group had AEs leading to withdrawal from the study.
- Overall, safety and tolerability were favorable in both the DTI and OLI groups and consistent with what has been seen in previous studies. No new AEs of clinical concern were observed.
- For the AEs of special interest, there were no clinically significant differences between DTI and OLI groups related to effect of study treatment on QT prolongation, hypersensitivity reactions, neuropsychiatric events, seizures, rhabdomyolysis, pancreatitis and impact on creatinine.
- A greater incidence of sleep disorder AEs, including drug-related sleep disorder AEs, was observed in the OLI group vs. the DTI group.
- No clinically relevant differences were observed in clinical laboratory abnormalities, for either chemistry or hematology, between the Extension Switch groups. No clinically significant differences were observed for graded abnormalities for any of the following parameters: ALT, AST, bilirubin, or lipase.
- No AEs, drug-related AEs, or SAEs led to discontinuation during the OLI period prior to LA administration.
- No patterns of clinical concern for SAEs were noted as individual SAEs

occurred across diverse SOCs and PTs for both analysis groups. No SAEs occurred in more than one subject.

- Overall, injections with CAB + RPV were well tolerated in the Extension Switch Population. ISRs were common, generally mild to moderate intensity, and of short duration. Injection site pain was the most frequently reported ISR, however ISRs resulted in few withdrawals (<1%).
- In the Extension Switch Population, no subject in either OLI or DTI group met protocol-define liver stopping criteria and no cases of DILI were identified. One subject in each Extension Switch group had ALT $\geq 3 \times$ ULN.
- There were no confirmed drug hypersensitivity reactions to CAB + RPV in the Extension Switch Population. One subject in the DTI group had Grade 2 AEs including eye and lip swelling. These were not related to study drug and did not lead to any change in study drug administration.
- Rash was rarely reported (4 [4%] subjects in the DTI group and 2 [2%] subjects in the OLI group). All rash AEs were Grade 1 or Grade 2, nonserious, and did not lead to any change in study drug. One AE of rash pruritic (Grade 1), reported during the OLI period in the OLI group, was considered related to study drugs.
- One (<1%) subject in the OLI group had a Grade 1 AE of progressive weight gain (8 kg), which was reported at Week 112, that was assessed as related to study drugs and led to withdrawal from the study.

Randomized Q4W CAB + RPV

- Overall, the long-term safety and tolerability of CAB LA + RPV LA remained favorable throughout the Extension Phase following at least 124 weeks of exposure.

- No new safety trends or signals for AEs or SAEs were identified in the Extension Phase.
- No clinically significant trends in mean/median changes from Maintenance Baseline (Day 1) to Week 124 across clinical chemistry laboratory parameters were observed in the randomized CAB + RPV group.

PK Conclusions

- CAB and RPV plasma concentrations in the Extension Switch OLI and DTI groups were comparable to the randomized CAB + RPV group at similar pre- and post-initiation injection time points.
- Geometric mean (5th, 95th percentile) CAB trough concentrations 4 weeks following initiation injections of CAB + RPV were similar with or without OLI (1.56 µg/mL [0.551, 3.61] with OLI, 1.43 µg/mL [0.403, 3.90] without OLI).
- Geometric mean (5th, 95th percentile) RPV trough concentrations 4 weeks following initiation injections of CAB + RPV were similar with or without OLI (41.2 ng/mL [17.9, 92.7] with OLI, 48.9 ng/mL [17.7, 138] without OLI).
- CAB and RPV concentrations in Japanese subjects who opted for DTI treatment (n=8) were similar to those in the overall DTI group in the Extension Switch Population.
- CAB and RPV concentrations for subjects who were Hepatitis C antibody positive at Baseline were similar to those for subjects who were not Hepatitis C antibody positive, and none of these subjects met CVF criteria at Week 124.
- At the 12-month LTFU visit, following discontinuation of CAB LA +

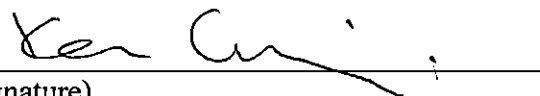
RPV LA injections, CAB was detectable in 8/15 (53%) subjects and RPV was detectable in 15/15 (100%) subjects (not receiving oral RPV).

- High 2-hour CAB and RPV concentrations due to suspected dosing errors (occurred in randomized CAB + RPV group only) were infrequent, random, and did not result in virologic failure or AEs.

Virology Conclusions

- CVF through Week 124 was rare in this study (<2%), occurring in 5 subjects in the randomized CAB + RPV group and 5 subjects in the randomized CAR group.
- Four CVFs in the randomized CAB + RPV group occurred during the Maintenance Phase; 3 of the 4 subjects had treatment emergent RPV and INSTI resistance mutations. The fourth subject never received an injection and did not have resistance mutations. A fifth CVF, which occurred during Extension Phase, had treatment emergent resistance mutations.
- The 4 CVFs on CAR during Maintenance Phase had no resistance mutations. There was an additional subject with CVF during the Extension Phase who was in the CAR arm and switched to CAB + RPV at Week 100 (DTI), receiving injections at Weeks 100, 100a, 108, and 112. The Week 112 visit met SVF, which was confirmed. There were no INSTI or NNRTI resistance mutations detected at Week 112.

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Karen Grainger
VP, Head of Regulatory Affairs
ViiV Healthcare

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

Звіт про клінічне випробування - 32
Випробування ID-201584

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, 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	Рандомізоване, багатоцентрове, в паралельних групах, відкрите дослідження III фази для оцінки ефективності, безпеки та переносимості внутрішньом'язового каботегравіру тривалої дії та рилпівіріну для підтримання вірусологічної супресії після переходу з режиму прийому однієї таблетки інгібітору інтегрази у ВІЛ-1-інфікованих дорослих учасників, які отримують антиретровірусну терапію, що є наївними: Результати 124 тижня - Поправка 01, дослідження 201584 Тиждень 124
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	від [27 жовтня 2016 р.] – [21 лютого 2020 р.]
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Нідерланди, Росія, Південна

	Африка, Іспанія, Велика Британія та США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 629 фактична кількість суб'єктів дослідження: 566
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> Продемонструвати неперевершену протівірусну активність при переході на внутрішньом'язове введення каботегравіру (CAB) + рилпівірину (RPV) кожні 4 тижні (щомісяця) порівняно з продовженням безперервної/поточної антиретровірусної терапії (CAR) протягом 48 тижнів у наївних пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини-1 (ВІЛ-1), які приймають антиретровірусну терапію. <p>Основні вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити протівірусні та імунологічні ефекти, безпеку та переносимість, а також резистентність вірусу до каботегравіру (CAB) LA + рилпівірину (RPV) LA на 124-му тижні та впродовж тривалого часу для пацієнтів у рандомізованій групі CAB + RPV та для пацієнтів, які переходять з ABC/DTG/3TC на CAB + RPV у фазі розширення, з пероральним введенням та без нього (OLI). Оцінити фармакокінетику CAB та RPV за відсутності OLI для пацієнтів, які переходять з ABC/DTG/3TC на CAB + RPV у фазі продовження.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було 120-тижневе багатофазне, рандомізоване, відкрите, з відкритою етикеткою, активним контролем, багатоцентрове, в паралельних групах, неперехресне дослідження 3 фази за участю дорослих пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)-1, які не отримували антиретровірусну терапію (ART).</p> <p>Всі учасники пройшли скринінгову фазу за 35 днів до початку індукційної базової лінії (20-й тиждень). Відповідні учасники були включені в індукційну фазу дослідження та отримували ABC/DTG/3TC протягом 20 тижнів (з 20-го тижня по 1-й день). Суб'єктам з позитивним результатом HLA-b*5701 призначався долутегравір (DTG) з нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (NRTI) на основі неабакавіру (ABC), який обирався кожним</p>

дослідником.

Учасники, які мали РНК ВІЛ-1 <50 кл/мл під час візиту на 4-му тижні, мали право на участь у фазі підтримувальної терапії. Відповідні учасники були рандомізовані (1: 1) для отримання пероральної поточної антиретровірусної схеми (CAR; ABC/DTG/3TC або альтернативної небакавірної базисної схеми) або пероральної схеми CAB 30 мг + RPV 25 мг один раз на день протягом щонайменше 4 тижнів (пероральне введення [OLI]) з подальшим внутрішньом'язовим введенням CAB + RPV кожні 4 тижні після цього. Рандомізацію стратифікували за початковим рівнем індукції (тиждень -20) РНК ВІЛ-1 (<100 000, ≥100 000 с/мл) і стать при народженні.

Суб'єкти, рандомізовані на CAR під час фази підтримки, продовжували CAR принаймні ще 100 тижнів. Суб'єкти, які успішно завершили 100-й тиждень (без дотримання визначених у дослідженні критеріїв відміни та які залишалися вірусологічно пригніченими на 96-му тижні): РНК ВІЛ-1 <50 с/мл отримали можливість перейти на IM CAB + RPV на фазі розширення або бути вилученими з дослідження. Перехід від CAR до CAB + RPV у рамках фази розширення може бути завершено з OLI (група OLI) або без OLI (група Direct to Inject [DTI]) перед початком ін'єкційного лікування. Рішення щодо OLI було прийнято досліджуваним після консультації з дослідником і повинно бути належним чином задокументовано.

Суб'єктам, які вирішили перейти безпосередньо до ін'єкції у фазі розширення (група DTI), останню дозу CAR та першу ін'єкцію CAB+RPV (початкові навантажувальні дози) вводили на 100-му тижні. Ін'єкції CAB+RPV робили кожні 4 тижні (±7 днів) після цього протягом принаймні 24 тижнів.

Для суб'єктів, які вирішили перейти на прийом CAB + RPV з використанням OLI (група OLI), суб'єкти починали пероральний прийом CAB + пероральний RPV один раз на день на 100-му тижні і продовжували його протягом щонайменше 4 тижнів. Під час візиту на тиждень 104а суб'єкти отримали останню дозу перорального CAB перорального RPV та початкові навантажувальні дози ін'єкцій CAB + RPV. Ін'єкції CAB + RPV робили кожні 4

	<p>тижні (± 7 днів) після цього протягом принаймні 20 тижнів.</p> <p>Усі суб'єкти, рандомізовані на CAB + RPV під час фази підтримки, продовжували IM CAB + RPV принаймні ще 96 тижнів. Усі суб'єкти, які успішно пройшли 100-й тиждень лікування CAB LA RPV LA у фазі підтримки, продовжували мати доступ до CAB LA RPV LA у фазі розширення.</p> <p>Будь-який суб'єкт, який отримав принаймні одну дозу IM CAB та/або RPV і припинив схему CAB + RPV з будь-якої причини, увійшов до 52-тижневої фази довгострокового спостереження (LTFU) і спостерігався як частина дослідження протягом цього час. Суб'єкти мали залишатися на супресивній високоактивній антиретровірусній терапії (ВААРТ) принаймні 52 тижні після останньої дози внутрішньом'язової CAB та/або RPV.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У цьому дослідженні брали участь інфіковані ВІЛ-1 (Скринінг РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 1000 с/мл), наївна АРТ (≤ 10 днів попередньої терапії будь-якою АРТ після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції), вік суб'єктів чоловічої та жіночої статі (невагітні, не годуючі грудьми та які застосовують адекватну контрацепцію) ≥ 18 років.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Досліджуваний продукт	Форма випуску та спосіб застосування	Номери серій
ABC/DTG/ 3TC	600 мг абакавіру, 50 мг долутегравіру та 300 мг ламівудину в таблетках для перорального застосування	162397899
		162399408
		162400125
		172404268
		172406019
DTG	Таблетки по 50 мг Перорально	182409293
		162397898
		162400124
		172403446
CAB	Таблетки по 30 мг Перорально	182410126
		162397444
		162397446
		172401848
CAB LA	200 мг/мл IM	182410366
		162397422
		162400224
		182407569
		182409720
		172406227
		182408221
		182412298
RPV	Таблетки по 25 мг Перорально	192413899
		192413900
RPV LA	300 мг/мл IM	192413898
		162398886
		182408803
		162399043
		162399581
		172405963
		172406706
		182411817
172406075		
192412787		
192414530		

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ABC/DTG/3TC або DTG альтернативна основа без абакавіру, див. таблицю вище в пункті №13.
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Супутні ліки (відпускаються за рецептом і без рецепта) були дозволені під час дослідження на розсуд дослідника (за винятком заборонених ліків) і призначалися лише за медичної необхідності під час дослідження. Дозволені ліки/немедикаментозні терапії та заборонені ліки/немедикаментозні терапії описані в розділі 6.13 протоколу.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка суб'єктів із кінцевою точкою «вірусологічної невдачі» згідно з алгоритмом моментального знімка FDA на 48-му тижні (відсутність, перехід або припинення = невдача, популяція, яка піддається лікуванню [ITT-E]). <p>Основні вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка суб'єктів із РНК вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)-1 ≥ 50 с/мл (алгоритм моментального знімка) на 124-му тижні (з і без OLI для популяції Extension Switch). • Частка суб'єктів із РНК ВІЛ-1 < 50 ц/мл і РНК ВІЛ-1 < 200 ц/мл протягом певного часу. • Частка пацієнтів із підтвердженою вірусологічною невдачею (CVF) протягом тривалого часу. • Частота генотипової та фенотипової резистентності до CAB та RPV у зв'язку з лікуванням з часом. • Абсолютні значення та зміна кількості клітин CD4 із плином часу порівняно з базовим рівнем. • Для оцінки концентрацій CAB і RPV у плазмі з плином часу (100 тиждень [пряма ін'єкція, DTI] і тиждень 104 [DTI і OLI])

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none">• Частота і тяжкість ГП та лабораторних відхилень з плином часу.• Частка суб'єктів, які припинили лікування через побічні ефекти з часом.• Абсолютні значення та зміни лабораторних показників у часі.
18. Статистичні методи	<p><u>Оцінка розміру вибірки:</u></p> <p>Через відсутність статистичного тестування на фазі розширення дослідження не було необхідної адекватної потужності для інтерпретації результатів 124-го тижня, і, таким чином, не був потрібен твердий розмір вибірки. Очікувалося, що 566 суб'єктів, зареєстрованих у популяції ІТТ-Е, забезпечать достатньо велику вибірку, щоб продемонструвати клінічно значущу частку.</p> <p>Крім того, оскільки не було перевірки гіпотез для аналізу тижня 124, узгоджена межа не меншої ефективності також не була потрібною для аналізу тижня 124. 6% запас було обрано для оцінки первинної кінцевої точки не меншої ефективності у частці суб'єктів із моментальним знімком РНК ВІЛ-1 ≥ 50 с/мл на 48-му тижні для САВ + RPV через його потенціал посилення ефекту лікування з різницею в 3%.</p> <p><u>Основні популяції аналізу:</u></p>

Популяція	Визначення і Критерії
Зараховано всіх учасників	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасники, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час індукційної фази.
Вплив з метою лікування (ITT-E)	<ul style="list-style-type: none"> Усі рандомізовані учасники, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час підтримуючої фази дослідження (в день 1-го візиту або після нього). Суб'єкти були проаналізовані відповідно до рандомізованого лікування, незалежно від того, яке лікування вони фактично отримували.
Безпека	<ul style="list-style-type: none"> Усі рандомізовані учасники, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час підтримуючої фази дослідження (в день 1-го візиту або після нього). Суб'єктів оцінювали відповідно до фактично отриманого лікування.
Фармакокінетика (PK)	<ul style="list-style-type: none"> Всі суб'єкти, які отримували CAB та/або RPV і мали відбір зразків PK під час дослідження та надали оцінювані дані про концентрацію CAB та/або RPV у плазмі крові (тобто, принаймні, 1 оцінку PK без пропусків (некількісні значення вважалися такими, що не були пропущені)).
Підтверджена вірусологічна невдача (CVF)	<ul style="list-style-type: none"> Складається з усіх учасників популяції ITT-E, які зустрічалися з CVF *CVF під час фаз підтримуючої та розширеної терапії визначався як відновлення, про що свідчили два послідовних рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 кл/мл після слабкої супресії до < 200 кл/мл
Вимикач продовження	<ul style="list-style-type: none"> Усі рандомізовані учасники з групи дослідження ABC/DTG/3TC, які отримали принаймні одну дозу CAB та/або RPV під час фази розширення дослідження. Учасників оцінювали відповідно до фактичного лікування, отриманого під час фази продовження.
Довгострокове спостереження (LTFU)	<ul style="list-style-type: none"> Всі учасники, які отримують принаймні одну дозу CAB LA та/або RPV LA, які припинили режим CAB LA+ RPV LA та мають принаймні один візит до клініки у фазі довгострокового спостереження.

Ефективність, безпека, РК та вірусологічні аналізи

Для кінцевих точок тижня 124 параметри ефективності та безпеки були проаналізовані лише для популяції продовжених перемикачів для фази продовження (від 100 до 124 тижня). У рандомізованій групі CAB + RPV параметри ефективності та безпеки були проаналізовані для фази продовження технічного обслуговування (з 1-го дня по 124-й тиждень).

Первинний аналіз ефективності:

Первинний аналіз ефективності базувався на популяції ITT-E з використанням алгоритму Snapshot на 48-му тижні та був представлений у дослідженні 201584, тиждень 48 CSR.

Вторинний аналіз ефективності:

Вторинний аналіз ефективності проводився на кінцевій точці 96 тижня та був представлений у дослідженні 201584, тиждень 96 CSR.

Під час фази розширення було зібрано плазму для кількісного визначення РНК ВІЛ-1 та визначено частку суб'єктів у кожній групі лікування з РНК ВІЛ-1 у плазмі <200 с/мл і <50 с/мл, а також РНК ВІЛ-1. ≥ 200 с/мл і ≥ 50 с/мл, відповідно, з часом було підсумовано за допомогою алгоритму Snapshot. Частка суб'єктів із CVF також була підсумована з часом.

Абсолютні значення та зміна від вихідного рівня для кількості лімфоцитів CD4 та абсолютні значення для РНК ВІЛ-1 у плазмі були підсумовані з часом за допомогою описової статистики (середнє, медіана, інтерквартильний діапазон, min і max). Було представлено частоту прогресування захворювання ВІЛ-1 (СНІД і смерть) під час фази підтримки.

Аналіз безпеки:

Дані про безпеку (побічні явища [ПР], серйозні побічні явища [СПЯ], реакції у місці введення [ISR], відміни) були перераховані та узагальнені за групами

лікування.

Ступінь впливу була підсумована для кожної групи лікування. Було оцінено дотримання графіку дозування CAB + RPV по відношенню до запланованої дати.

Зміни лабораторних параметрів (включаючи рівень ліпідів натщесерце), показників життєдіяльності та даних електрокардіограми (ЕКГ) порівняно з базовим рівнем підтримуючого лікування (день 1) і вихідним рівнем продовження (100-й тиждень) були узагальнені. Крім того, кількість і відсоток суб'єктів із максимально класифікованою лабораторною токсичністю (підвищеної тяжкості відносно останнього значення, зібраного до та включно з початком підтримуючої фази досліджуваного препарату, на основі категорій Відділу синдрому набутого імунodefіциту [DAIDS]) були узагальнені за лікувальна група.

Фармакокінетичні аналізи:

Концентрації CAB і RPV у плазмі протягом певного часу були підсумовані за відвідуванням для всіх суб'єктів у популяції Extension Switch. У групі DTI зразки РК відбирали на 100-му тижні (через 2 години після ін'єкції), 101-му тижні (через 1 тиждень після ін'єкції) та на 104-му тижні (перед дозою). ФК зразки в групі DTI збирали через 24–32 дні після попередньої ін'єкції. У групі OLI зразки РК були зібрані на 104-му тижні перед введенням і через 2 години після введення. Зразки фармакокінетики в групі OLI збирали протягом 20–28 годин після прийому попередньої пероральної дози CAB + RPV за день до візиту в клініку.

Аналізи вірусного генотипу:

Частота генотипічної та фенотипічної резистентності, що виникає внаслідок лікування, була підсумована за групами лікування для суб'єктів, які відповідають критеріям CVF.

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

Демографічні характеристики були загалом подібними між групами рандомізованого лікування на базовому рівні підтримки. Хоча більшість були чоловіками, дослідження перевищило мету залучити принаймні 20% жінок. Більшість суб'єктів були віком від 18 до <50 років (89%) із середнім (діапазоном) 34 (18–68) років. Переважаючою расою були біло-білі/кавказькі/європейці. Демографічні показники суб'єктів, які перейшли з CAR на CAB + RPV на 100-му тижні, були подібними між групами DTI та OLI.

Таблиця: Короткий огляд демографічних характеристик (популяція ITT-E)

Демографічна характеристика	Фаза технічного обслуговування + продовження Фаза з 1-го по 124-й тиждень)а	Фаза подовження (з 100-го по 124-й тиждень), рандомізовані на початковому рівні для прийому вуглеводів	
	Рандомізований CAB + RPV (N=283) п (%)	Вимикач подовження на CAB + RPV: DTI (N=111) п (%)	Вимикач подовження на CAB + RPV: OLI (N=121) п (%)
Вік (років) ^с			
Сер. знач.	35,9	38,1	39,0
СВ	10,17	10,07	9,78
Медіана	34,0	36,0	38,0
Мін.	19	21	21
Макс.	68	70	65
Вікова група (років)			
<35	143(51)	49 (44)	43 (36)
від 35 до <50	107(38)	46 (41)	61 (50)
>50	33(12)	16(14)	17(14)
Стать при народженні			
Жіноча	63(22)	24 (22)	27(22)
Чоловіча	220(78)	87 (78)	94 (78)
Раса, п (%)			
Європеїдна раса	216(76)	77 (69)	94 (78)
Не білошкірі	67(24)	34 (31)	27 (22)
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	3(1)	3 (3)	1 (<1)
Азіатського походження Центральна / Південна Азія	2(<1)	0	0

	Азіатське- східноазійського походження	1 (<1)	0	2(2)
	Азійське - японське походження	8(3)	8 (7)	1 (<1)
	Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	1(<1)	0	0
	Чорношкірі або афро-американці	47(17)	23 (21)	21 (17)
	Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану	1(<1)	0	0
	Білошкірі/арабсько-північноафриканського походження	5(2)	2 (2)	1 (<1)
	Білошкірі/європейського походження	211(75)	75 (68)	93 (77)
	Різнi	4(1)	0	2(2)
	Етнічна приналежність, n (%)			
	Латиноамериканці або латиноамериканці	28(10)	17 (15)	15 (12)
	Не іспаномовні чи латиноамериканці	255 (90)	94 (85)	106(88)
	BMI (кг/м ²) d			
	Сер. знач.	25,126	26,66	25,39
	SD	4,45	5,75	4,12
	Медіана	24,10	25,5	24,8
	Мін.	17,30	17,8	16,8
	Макс.	44,90	51,5	40,7
	BMI: індекс маси тіла; Макс: максимальний; Мін: мінімальний; SD: стандартне відхилення.			
	a. Дані зібрані на початковому рівні технічного обслуговування (день 1).			
	b. Дані зібрані на початковому рівні (100-й тиждень), якщо не зазначено інше.			
	c. Відносно дати першої дози CAB + RPV. де дата народження прирівнюється до 30 червня звітного року народження.			
	d. На основі останньої наявної маси тіла, зібраної до дати першої дози CAB + RPV (як правило, на 96-му тижні), та зросту, зібраного на 20-му тижні			
20. Результати ефективності	<p><u>Результати ефективності:</u></p> <p>Повні результати первинного аналізу ефективності наведені в 48-му тижні CSR і продемонстрували, що CAB + RPV один раз на місяць не поступався CAR у підтримці вірусологічної супресії у ВІЛ-1 інфікованих суб'єктів на 48-му тижні, причому небагато суб'єктів мали плазмовий ВІЛ-інфекцію. 1 РНК ≥ 50 с/мл на 48-му тижні за алгоритмом моментального знімка в будь-якій групі для популяцій ITT-E та PP. Верхня межа 95% CI для скоригованої різниці в лікуванні між CAB+RPV і CAR була меншою, ніж попередньо визначений запас ефективності в 6%.</p> <p><u>Населення комутатора розширення</u></p>			

Вторинний аналіз на 124-му тижні продемонстрував, що однакова частка суб'єктів в обох групах популяції Extension Switch мала РНК ВІЛ-1 ≥ 50 ц/мл. Один суб'єкт у групі DTI був припинений із досліджуваних препаратів через відсутність ефективності на 112-му тижні. Цей суб'єкт мав CVF, а потім був повторно придушений іншою терапією під час LTFU. Один суб'єкт у групі OLI був вірусологічно пригнічений протягом усього дослідження, а потім мав тимчасовий спалах на 124-му тижні (РНК ВІЛ-1 = 57 ц/мл).

Таблиця: Підсумок аналізу частки пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 кл/мл на 124-му тижні, аналіз моментальних знімків (популяція з перемикачем на розширену терапію)

	Вимикач подовження на САВ + RPV: DTI (N=111)	Вимикач подовження на САВ + RPV: OLI (N=121)
Кількість (%) та (95% CI) осіб з РНК ВІЛ-1 ≥ 50 кл/мл	1(0,9) [0,2. 7]	1(0,8)[0,2. 4]

Примітка: Точні 95% довірчі інтервали (Клоппера-Пірсона) (95% CI) використовуються, якщо частка дорівнює 0% або 100%.

В іншому випадку, 95% CI отримано з використанням нормального наближення (Wald CI).

Примітка: Нижнє або верхнє значення Wald CI менше 0% або більше 100% встановлюється на 0% або 100% відповідно.

Результати дослідження, засновані на пороговому значенні РНК ВІЛ-1 у 50 ц/мл на 124-му тижні аналізу знімків, були подібними для обох груп у популяції Extension Switch.

Таблиця: Зведені результати дослідження (РНК ВІЛ-1 у плазмі крові з відсіченням 50 с/мл) на 124-му тижні, аналіз моментальних знімків (популяція, що перейшла на додаткову терапію)

Результат	Фаза розширення (Тиждень 100 до Тиждень 124) Рандомізовані в CAR	
	Вимикач подовження на СAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Вимикач подовження на СAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
РНК ВІЛ-1 < 50с/мл	110(99,1)	113 (93,4)
РНК ВІЛ-1 ≥ 50 кл/мл	1(0,9)	1 (0,8)
Дані у вікні не нижче порогового значення	0	1 (0,8) ³
Припинено через недостатню ефективність	1 (0,9) ^b	0
Припинено з іншої причини, але не нижче порогового значення	0	0
Зміна фонові терапії	0	0
Вірусологічні дані відсутні	0	7(5,8)
Припинено через ПР	0	2(1,7) ^c
Припинив навчання з інших причин	0	5 (4,1) ^d
У дослідженні, але не вистачає даних у вікні	0	0

- a. 1 суб'єкт мав РНК ВІЛ-1 = 57 кл/мл на 124-му тижні.
 b. 1 суб'єкт CVF на 112-му тижні.
 c. 2 суб'єкти припинили прийом через ПР у вигляді болю в місці ін'єкції та збільшення ваги.
 d. 5 респондентів припинили участь з інших причин, серед яких тягар подорожей, заборонений прийом препаратів, переїзд, тягар процедур/непереносимість ін'єкцій, вагітність.

Суб'єкти, які перейшли на щомісячну СAB + RPV з CAR у фазі розширення (як групи DTI, так і групи OLI), мали подібні результати щодо частки суб'єктів із РНК ВІЛ-1 у плазмі < 50 ц/мл (згідно з алгоритмом моментального знімка) на тиждень 124.

Таблиця: Підсумки аналізу частки пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 с/мл на 124-му тижні - аналіз моментальних знімків (популяція з переключенням на додаткову терапію)

Лікування	N	Кількість РНК ВІЛ-1 < 50с/мл (%)	95% СІ для пропорційності
DTI	111	110 (> 99)	97, 100
OLI	121	113(93)	89,98

Примітка: Точні 95% довірчі інтервали (Клоппера-Пірсона) (95% CI) використовуються, RF частка дорівнює 0% або 100%.
 В іншому випадку 95% CI отримано з використанням нормального наближення (Wald CI).
 Примітка: Нижнє або верхнє значення Wald CI менше 0% або більше 100% встановлюється на 0% або 100% відповідно.

Частка пацієнтів із CVF під час фази розширення була низькою. На 124-му тижні 1 суб'єкт (0,4%) у популяції Extension Switch підтвердив РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 с/мл. Цей суб'єкт був у групі DTI і був єдиним CVF, про який повідомлялося в популяції Extension Switch після аналізу тижня 96. Цей суб'єкт був виключений з дослідження через недостатню ефективність. 110 (>99%; 95% CI: 97, 100) суб'єктів у групі DTI та 114 (94%; 95% CI: 90, 98) суб'єкти в групі OLI мали РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <200 ц/мл. Крім того, 7 суб'єктів у групі OLI (і жоден із суб'єктів у групі DTI) не мали вірусологічних даних через припинення участі в дослідженні через побічні ефекти (біль у місці ін'єкції; збільшення ваги) або з інших причин (тягар подорожей, використання заборонених ліків), суб'єкт переміщення, тягар процедур/непереносимість ін'єкцій, вагітність).

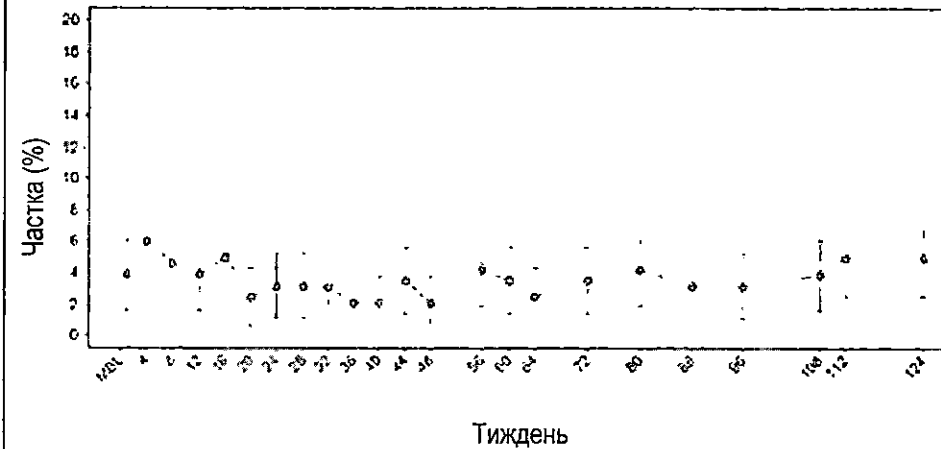
Середня та медіана кількості клітин CD4 збільшувалася порівняно з базовим рівнем продовження (тиждень 100) з часом у групах DTI та OLI. На 124-му тижні медіана [міжквартильний діапазон (IQR)] збільшується з тижня 100 до тижня 124 у кількості клітин CD4 до 11 (-109, 126) клітин/мм³ у групі DTI та 10 (-75, 122) клітин/мм³ у групі OLI. спостерігали групу OLI. Кількість клітин CD8 збирали лише для групи OLI у популяції Extension Switch; середня (IQR) зміна кількості CD8 на 104-му тижні порівняно з початковим рівнем розширення становила -15,5 (-118, 66) клітин/мм³.

У цьому дослідженні не було жодної смерті, пов'язаної з прогресуванням ВІЛ-1. У групі Extension Switch Population показники прогресування захворювання до 3-ї стадії Центру контролю за захворюваннями (CDC) були низькими як у групах DTI (n=3), так і в OLI (n=1). Під час фази розширення у 2 (2%) суб'єктів у групі DTI прогресування від стадії 1 до стадії 3, а в 1 суб'єкта в групі DTI та 1 суб'єкта в групі OLI захворювання прогресувало зі стадії 2 до стадії 3. Під час фази розширення нові захворювання, пов'язані з ВІЛ-1, спостерігалися лише в групі DTI (простий герпес, n=1).

Результати ефективності: Рандомізована група CAB + RPV

Аналіз на 124-му тижні продемонстрував, що щомісячне CAB + RPV продовжувало підтримувати вірусологічну супресію з 14 (4,9%; 95% CI: 2.4, 7.5) суб'єктів (5 додаткових після аналізу на 96-му тижні), які мають РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 с/мл на 124-му тижні за алгоритмом моментального знімка в рандомізованій групі CAB + RPV. Частка суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі ≥ 50 с/мл у рандомізованій групі CAB + RPV залишався стабільним протягом фаз продовження технічного обслуговування.

Рисунок: Відсоток (95% CI) суб'єктів (рандомізовані CAB + RPV) з РНК ВІЛ-1 ≥ 50 кл/мл за даними аналізу моментальних знімків відвідувань (фаза підтримки та продовження)



Примітка: MBL = Обслуговування VL (День 1)

Примітка: Точні 95% довірчі інтервали (Клоппер-Пірсона) використовувалися, якщо частка дорівнювала 0% або 100%. В іншому випадку, 95% CI були отримані з використанням нормального розподілу (Wald CI).

Більшість суб'єктів (n=227 [80,2%]) залишалися пригніченими з РНК ВІЛ-1 <50 ц/мл на 124-му тижні аналізу знімків. 42 (14,8%) суб'єкти в популяції аналізу ІТТ-Е не мали вірусологічних даних на 124-му тижні; 41/42 учасники припинили участь у дослідженні, а в 1 учасника дослідження були відсутні дані у вікні візиту.

На 124-му тижні після аналізу на 96-му тижні було зареєстровано 1 новий CVF. На 124-му тижні 232 (82% [95% CI: 78, 86]) учасники з РНК ВІЛ-1 <200 к/мл.

РНК ВІЛ-1 у плазмі ≥ 200 с/мл була дослідницькою кінцевою точкою. Частка суб'єктів з РНК ВІЛ-1 у плазмі ≥ 200 с/мл під час візиту під час фази продовження підтримки було низьким у рандомізованій групі CAB + RPV на

124-му тижні (n=6 [2,1 %]). Ці 6 суб'єктів були виключені з дослідження через недостатню ефективність. Для цього аналізу 45/232 суб'єктів у рандомізованій групі CAB + RPV не мали вірусологічних даних через припинення участі в дослідженні через побічні ефекти або з інших причин (n=44) і відсутність даних для вікна відвідування дослідження (n=1).

Середня та медіана кількості клітин CD4 з часом зросла порівняно з базовим рівнем підтримки (день 1). На 124-му тижні медіана (IQR) збільшення кількості CD4+ клітин з 1-го дня становила 103 (-49, 235) клітин/мм3.

Під час фази продовження обслуговування загалом 5 суб'єктів у рандомізованій групі CAB + RPV перейшли від стадії 1 до стадії 3, а 7 суб'єктів прогресували від стадії 2 до стадії 3; 2 нових суб'єкта з 96 тижня перейшли до стадії 3. Під час фази розширення було зареєстровано 1 новий стан, пов'язаний з ВІЛ-1, у рандомізованій групі CAB + RPV (простий герпес, n=1).

Фармакокінетичні аналізи

Первинний аналіз: Основною метою фармакокінетики на 124-му тижні було оцінити фармакокінетику CAB і RPV при переході з ABC/DTG/3TC на CAB + RPV LA Q4W IM у фазі розширення в групі DTI та OLI.

У групі DTI через 1 тиждень після початкової ін'єкції (101 тиждень) середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} процентиля) концентрації CAB становили 1,89 мкг/мл (0,438, 5,69), трохи нижчі, але перекривають концентрації через 1 тиждень після початку ін'єкції (тиждень 5), які спостерігалися у суб'єктів, які отримували OLI в рандомізованій групі внутрішньом'язового введення Q4W [2,52 мкг/мл (0,71, 7.52)] під час фази підтримки, що узгоджується із залишковим, клінічно не значущим, внеском дозування OLI, що спостерігався в рандомізованій групі Q4W. Середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} процентиля) концентрації CAB [1,43 мкг/мл (0,403, 3,90)] через 4 тижні після початкової ін'єкції (тиждень 104a) були подібні до 4-тижневих концентрацій (тиждень 8), що спостерігалися в рандомізованій групі Q4W [1,56 мкг/мл (0,55, 3.61)] під час фази обслуговування, що відображає повне вимивання дозування OLI до цього моменту часу. Концентрації CAB у групі Extension Switch OLI до та після початкової ін'єкції (Тиждень 104b) були подібними до тих, що спостерігалися в

рандомізованій групі CAB + RPV під час фази обслуговування, до та після початкової ін'єкції (Тиждень 4b) після OLI.

Середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} перцентиль) концентрації RPV через 1 тиждень після початкової ін'єкції в групі DTI (101-й тиждень) становили 68 нг/мл (27,5, 220), подібно до тих, хто отримував OLI в рандомізованій групі внутрішньом'язового введення Q4W [76,5 нг/мл (30, 175)] через 1 тиждень після ін'єкції (тиждень 5) під час фази підтримки. Середнє геометричне (5^{тис}, 95^{тис} перцентиль) концентрації RPV [48,9 нг/мл (17,7, 138)] через 4 тижні після початкової ін'єкції (тиждень 104a) були подібні до 4-тижневих концентрацій (тиждень 8), які спостерігалися в рандомізованій групі Q4W [41,2 нг/мл (17,9), 92.7) під час фази технічного обслуговування. Концентрації RPV у групі Extension Switch OLI до та після початкової ін'єкції (тиждень 104b) були подібними до тих, що спостерігалися в рандомізованій групі CAB + RPV до та після початкової ін'єкції (тиждень 4b) після OLI під час фази підтримки.

Один із 111 (0,9%) суб'єктів у групі Extension Switch DTI відповідав критеріям підтвердженої вірусологічної невдачі (CVF) на 112-му тижні. Концентрації у суб'єкта CVF були нижче 5^{тис} перцентиль як для CAB, так і для RPV порівняно із загальною концентрацією в плазмі для групи DTI. 1 із 121 (0,8%) суб'єкта в групі Extension Switch OLI мав РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 с/мл на 124-му тижні, але це не була CVF.

Вірусологія

CVF до тижня 124 був низьким у дослідженні з 5 (1,8%) суб'єктами, які відповідали CVF у рандомізованій групі CAB + RPV та 5 (1,8%) суб'єктами в рандомізованій групі CAR. Під час фази розширення спостерігався CVF у групі CAB + RPV на 108-му тижні. Базовий RT пацієнта не мав мутацій нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI) з повною чутливістю до всіх NNRTI. Початкова IN мала L74I із чутливістю до CAB, DTG, RAL та elvitegravir (EVG). На 108-му тижні суб'єкт мав мутації резистентності до ННІЗТ V106V/A, V108V/I, E138G і M230L і мутації резистентності до інгібітора переносу інтегрази (INSTI) N155H і R263K. Суб'єкт був з Росії і мав підтип A1.

У групі CAR був 1 додатковий суб'єкт, який перейшов на CAB + RPV на 100-му тижні (група DTI), отримавши ін'єкції на 100, 100а, 108 і 112 тижні. Візит на 112-му тижні зустрів SVF, що згодом було підтверджено. Не було виявлено мутацій резистентності до INSTI на 112-му тижні (PGST не вдалося створити).

21. Результати безпеки

Результати безпеки Населення комутатора розширення

Побічні реакції

Таблиця: Загальний підсумок несприятливих подій – фаза продовження через 124 тижні (популяція продовження зміни)

	Розширення Перейти на CAB + RPV: DTI (N=111) n (%)	Розширення Перейти на CAB + RPV: OLI (N=121) n (%)
Будь-яка ПР	102 (92)	100 (83)
Будь-які ПР, за винятком ISR	88 (79)	85 (70)
ISR ПР	87 (78)	76 (64)
Будь-які ПР від 3 до 4 класу	5 (5)	9 (7)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	4 (4)	5 (4)
ПР, що призводять до вилучення з дослідження	1 (<1)	2 (2)
ПР що пов'язані з лікарським засобом	86 (77)	79 (65)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	22 (20)	23 (19)
ПР, пов'язаний із застосуванням наркотиків, від 3 до 4 ступеня	2 (2)	4 (3)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	1 (<1)	0
Будь-яке СПЯ	4 (4)	5 (4)
СПЯ, пов'язані з наркотиками ^a	1 (<1)	0
Смертельні СПЯ	0	0
Смертельні СПЯ, пов'язані з наркотиками	0	0

а. Пов'язаний із застосуванням лікарських засобів СПЯ у групі DTI був неуточненою стадією змішаної клітинної хвороби Ходжкіна.

Примітка: Враховуються лише події під час лікування.

Відсоток пацієнтів, які повідомили про будь-які побічні ефекти, був вищим у групі DTI (92%) порівняно з групою OLI (83%). Це принаймні частково пояснюється вищою частотою ISR у групі DTI. Частота окремих поширених ПР ($\geq 5\%$) був вищим у групі DTI для болю в місці ін'єкції (76% проти 60%), ущільнення в місці ін'єкції (13% проти 7%), назофарингіту (18% проти 11%) та гарячки (8% проти 3%). Про діарею частіше повідомляли в групі OLI (8% проти 2%). Усі інші поширені ПР спостерігалися з однаковою частотою в популяції Extension Switch.

Більшість повідомлених побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків, були реакцією внутрішньої реакції. Найчастішим побічним явищем, не пов'язаним із застосуванням препарату ISR, у групі DTI була гарячка (n=6 [5%] проти n=2 [2%] у групі OLI), а потім запаморочення (n=3 [2%] порівняно з n=2 [2%] у групі OLI). Найбільш часто зареєстрованими побічними ефектами, не пов'язаними з ISR, у групі OLI, були астенія (n=3 [2%] проти n=2 [2%] у групі DTI) та безсоння (n=3 [2%] проти n=0 у групі DTI). Усі інші побічні ефекти, не пов'язані з ISR, були повідомлені \leq По 2 предмети в кожній групі. Усі побічні ефекти, не пов'язані з ISR, були 1 або 2 ступеня, за винятком 1 побічного ефекту 4 ступеня хвороби Ходжкіна змішаної клітинної клітини, про який повідомлялося в групі DTI. Цей ПР 4 ступеня був єдиним СПЯ, пов'язаним із прийомом ліків, про який повідомлялося в дослідженні Extension Switch Population.

Більшість ПР під час фази розширення були 1 або 2 ступеня. Під час фази продовження не повідомлялося про жодні побічні ефекти 5 ступеня. У групі DTI 2 суб'єкти мали побічні ефекти 3 ступеня без ISR і 2 суб'єкти мали побічні ефекти 4 ступеня без ISR. У групі OLI 5 суб'єктів мали побічні ефекти 3 ступеня без ISR, а про побічні ефекти 4 ступеня не повідомлялося.

Єдиним припиненням через ПР в групі DTI було СПЯ хвороби Ходжкіна змішаної клітинної системи. У групі OLI 1 суб'єкт мав ПР біль у місці ін'єкції, а 1 суб'єкт мав ПР збільшення ваги, обидва з яких призвели до припинення прийому досліджуваного препарату. Усі 3 побічні ефекти, що призвели до

відміни, були оцінені як пов'язані з досліджуваним препаратом.

До 124-го тижня в популяції Extension Switch повідомлень про смертельні випадки не було. Нефатальні СПЯ були зареєстровані для 4 суб'єктів у групі DTI та для 5 суб'єктів у групі OLI. Жоден СПЯ не спостерігався більше ніж у 1 суб'єкта. Єдиним СПЯ, пов'язаним із прийомом ліків, була хвороба Ходжкіна.

Загалом ін'єкції CAB + RPV добре переносилися. Біль у місці ін'єкції був найбільш поширеним ISR. Часто повідомлялося про ISR, які найчастіше включали помірні (1 або 2 ступеня), короточасні та самозникаючі больові явища. Не було ISR 4 або 5 ступеня, і жодні ISR не були СПЯ. Один (<1%) суб'єкт у групі OLI мав ISR ПР, що призвело до відмови від досліджуваного препарату. 3 суб'єкти відкликали згоду на дослідження, вказавши причину непереносимості ін'єкцій, хоча вони не були ідентифіковані як побічні ефекти. Кілька ISR тривали більше 14 днів (середня тривалість 3 дні). ISR, пов'язані з окремими ін'єкціями CAB або RPV, мали ті самі тенденції, що й для CAB + RPV в цілому.

Гепатотоксичність була віднесена до категорії побічних явищ, що представляють особливий інтерес для поточного дослідження. Не було виявлено жодних ознак печінки, які б викликали занепокоєння щодо режиму CAB + RPV, і не було жодного випадку, який розглядався як медикаментозне ураження печінки (DILI). У групі Extension Switch Population жоден суб'єкт не відповідав критеріям зупинки печінки, визначеним протоколом. Один суб'єкт у групі DTI мав побічний ефект стеатозу печінки. Це був несерйозний побічний ефект I ступеня, не пов'язаний з досліджуваним препаратом і не призводив до жодних змін у досліджуваному препараті.

Результати лабораторних і клінічних досліджень

Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей у клінічних лабораторних аномаліях ні для хімії, ні для гематології між групами DTI та OLI. Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей щодо градуйованих аномалій будь-якого з наступних параметрів: аланінамінотрансферази (ALT), аспартатамінотрансферази (AST), білірубину або ліпази.

Не повідомлялося про випадки рабдоміолізу, пов'язані з будь-яким тимчасовим підвищенням рівня креатинфосфокінази (СРК) від 1 до 4 ступеня.

Категорії Національної освітньої програми холестерину натщесерце (NCEP) були записані лише для групи OLI (тиждень 104b). Не спостерігалось жодних клінічно значущих моделей зміни ліпідів NCEP натщесерце від базової лінії розширення до максимальної категорії після базової лінії.

Суїцидальні думки або поведінка

Не було жодних додаткових оцінок eC-SSRS після тижня 96. Жодних побічних явищ щодо суїцидальних думок або поведінки не повідомлялося про популяцію Extension Switch.

Вагітність

Одна суб'єктка в популяції Extension Switch (група OLI) завагітніла під час періоду OLI фази розширення дослідження. Суб'єкта було виключено з дослідження через позитивний тест на вагітність і розпочато нову схему лікування, що не містить DTG. Звіти з сайту показали, що суб'єкт народив здорову дитину при орієнтовному терміні вагітності щонайменше 8 місяців.

Результати безпеки Фаза розширення OLI

Загалом 30 (25%) суб'єктів у групі Extension Switch OLI мали побічні ефекти протягом періоду OLI. Найчастішими побічними явищами (>1% суб'єктів) були діарея (3 суб'єкти [2%]) та безсоння (3 суб'єкти [2%]). Більшість ПР були 1 або 2 ступеня. У двох (2%) суб'єктів побічні ефекти були оцінені як 3 ступінь (стафілококова ранова інфекція, затримка сечі). Не було ПР 4 або 5 ступеня. У групі OLI протягом періоду OLI не повідомлялося про жодні СПЯ. Жоден суб'єкт не вийшов із дослідження або не припинив прийом досліджуваних препаратів протягом періоду OLI фази розширення.

Результати безпеки Рандомізована група CAB + RPV

Дотримання режиму лікування

Під час фази продовження підтримуючої терапії 15 пацієнтів у рандомізованій групі CAB + RPV використовували пероральну терапію, щоб компенсувати пропущені або відкладені візити для ін'єкцій (тривалістю від 4 до 61 дня).

Побічні реакції

Таблиця: Загальний підсумок несприятливих подій – фаза продовження обслуговування протягом 124 тижнів (рандомізована група CAB + RPV)

	Фаза продовження обслуговування (День 1 до Тиждень 124)
	Рандомізоване CAB + RPV (N=283) n (%)
Будь-яка ПР	276 (98)
Будь-які ПР, за винятком ISR	271 (96)
ISR ПР	247 (89)
Будь-які ПР від 3 до 4 класу	49 (17)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	38 (13)
ПР, що призводять до вилучення з дослідження	15 (5)
ПР що пов'язані з лікарським засобом	248 (88)
ПР, пов'язані з прийомом ліків, за винятком ISR	102 (36)
ПР, пов'язаний із застосуванням наркотиків, від 3 до 4 ступеня	17 (6)
ПР 3-4 ступеня, за винятком ISR	5 (2)
Будь-яке СПЯ	33 (12)
СПЯ, пов'язані з наркотиками ^a	1 (<1)
Смертельні СПЯ	0
Смертельні СПЯ, пов'язані з наркотиками	0

a. СПЯ, пов'язаний з наркотиками моноартрит правого колінного суглоба.

Примітка: Враховувалися лише події під час лікування.

Найпоширенішим ПР був біль у місці ін'єкції (84%). Найпоширенішим побічним ефектом, не пов'язаним із ISR, був назофарингіт (35%).

Більшість повідомлених побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків, були реакцією внутрішньої реакції. Найбільш часто зареєстрованими побічними явищами, не пов'язаними з прийомом ліків, були гарячка (18 [6%] суб'єктів), головний біль (15 [5%] суб'єктів) і втома (10 [4%] суб'єктів). Усі інші побічні ефекти, не пов'язані з ISR, мали частоту $\leq 3\%$. Більшість побічних ефектів, не пов'язаних із прийомом препарату, були 1 або 2 ступеня. Під час фази продовження технічного обслуговування не повідомлялося про побічні ефекти 5 ступеня.

У фазі продовження до 124-го тижня не повідомлялося про смертельні випадки. Нефатальні СПЯ були зареєстровані для 9 суб'єктів після аналізу 96 тижня. Ці СПЯ не були пов'язані з досліджуваним препаратом.

Загалом ін'єкції CAB + RPV добре переносилися. Біль у місці ін'єкції був найбільш поширеним ISR. Часто повідомлялося про ISR, які найчастіше включали легкі (1 або 2 ступеня), короточасні та самозникаючі больові явища. Не було ISR 4 або 5 ступеня, і жодні ISR не були СПЯ. Під час фази розширення не повідомлялося про нові ISR 3-го ступеня. 4 суб'єкти відкликали згоду на дослідження, вказавши причину непереносимості ін'єкцій, хоча вони не були ідентифіковані як побічні ефекти. Кілька (5%) ISR тривали більше 14 днів (середня тривалість 3 дні). ISR, пов'язані з окремими ін'єкціями CAB або RPV, мали ті самі тенденції, що й для CAB + RPV в цілому.

Гепатотоксичність була віднесена до категорії побічних явищ, що представляють особливий інтерес для поточного дослідження. Не було виявлено жодних ознак печінки, які б викликали занепокоєння щодо режиму CAB + RPV, і не було випадків, які вважалися б DILI. Після аналізу на 96-му тижні було повідомлено про 1 новий побічний ефект гепатотоксичності (стеатоз печінки); цей побічний ефект був несерйозним і не призвів до відміни досліджуваного препарату. Крім того, 1 суб'єкт відповідав критеріям зупинки печінки з підвищенням ALT (суб'єкт також мав ПР сифілісу); трансамінази покращилися, і суб'єкту було дозволено перезапустити дозування CAB + RPV LA.

Результати лабораторних і клінічних досліджень

Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей у клінічних лабораторних аномаліях ні для хімії, ні для гематології між групами DTI та OLI. Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей щодо градуйованих аномалій будь-якого з наступних параметрів: аланінамінотрансфераза (ALT), AST, білірубін або ліпаза.

Більшість клінічно-хімічних аномалій були 1 або 2 ступеня. Аномалії 3 ступеня виникли у 10 (4%) (DTI, n=7; OLI, n=3) суб'єктів, а аномалії 4 ступеня виникли у 8 (3%) (DTI, n=6; OLI, n=2) суб'єктів у кількості комутаторів розширення.

Не повідомлялося про випадки рабдоміолізу, пов'язані з будь-яким транзиторним підвищенням СРК від 1 до 4 ступеня.

Категорії NCEP ліпідів натщесерце реєстрували лише для групи OLI (тиждень 104b). Не спостерігалось жодних клінічно значущих моделей зміни ліпідів NCEP натщесерце від базової лінії розширення до максимальної категорії після базової лінії.

Суїцидальні думки або поведінка

Після 96 тижня оцінки eC-SSRS не проводилися. Жодних нових побічних ефектів суїцидальних думок або поведінки не було зареєстровано для рандомізованої групи CAB + RPV після тижня 96 CSR.

Вагітність

Після аналізу на 96-му тижні в рандомізованій групі CAB + RPV не повідомлялося про нові вагітності.

Результати безпеки Довгострокове спостереження

Населення комутатора розширення

Під час аналізу на 124-му тижні 4 суб'єкти в групі DTI та 5 суб'єктів у групі OLI перебували на фазі довгострокового спостереження; жоден суб'єкт у популяції

	<p>Extension Switch ще не завершив фазу LTFU. Під час фази LTFU 2/4 суб'єктів у групі DTI та 3/5 суб'єктів у групі OLI мали повідомлення про побічні ефекти. Побічні ефекти, про які повідомлялося в групі DTI, включали харчове отруєння 2 ступеня та змішану клітинну хворобу Ходжкіна 4 ступеня. Побічні ефекти, зареєстровані в групі OLI, включали целюліт 3 ступеня (целюліт лівої гомілки; СПЯ), простий герпес 3 ступеня (СПЯ), абсцес місця ін'єкції 2 ступеня, сифіліс 2 ступеня, ранову інфекцію 1 ступеня, перелом стопи 2 ступеня та 3 ступеня. нирковий кліренс креатиніну знижений. Єдиним побічним ефектом, який було оцінено як пов'язане з досліджуваними препаратами, була змішана клітинна хвороба Ходжкіна; Спонсор вважав СПЯ не пов'язаним з досліджуваними препаратами. Жоден з інших побічних явищ не вважався пов'язаним із попереднім впливом CAB + RPV. Жоден суб'єкт не вийшов з дослідження під час LTFU на момент закінчення даних для цього звіту.</p> <p><i>Рандомізована група CAB + RPV</i></p> <p>Під час аналізу на 124-му тижні 16 суб'єктів рандомізованої групи CAB + RPV проходили фазу LTFU, а 22 суб'єкти завершили фазу LTFU. Під час фази LTFU 24 суб'єкти в рандомізованій групі CAB + RPV мали побічні ефекти (1–4 класи, жодних подій 5 ступеня). Побічними ефектами 3 ступеня були передозування (парацетамол), субдуральна гематома, біль у місці ін'єкції та епілепсія. Єдиним побічним ефектом 4 ступеня був гепатит А. Чотири суб'єкти мали СПЯ: гепатит А (n=2); субдуральна гематома (n=1); епілепсія (n=1); та пропущений аборт (n=1), які були детально описані в описах випадків у Тижні 96 CSR. Побічний ефект передозування виник під час фази розширення та оцінювався як пов'язаний із досліджуваним препаратом. Жоден з інших побічних явищ не вважався пов'язаним із попереднім впливом CAB + RPV. Жоден суб'єкт не вийшов з дослідження під час LTFU.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>Висновки щодо ефективності</p> <p>Повні результати первинного аналізу ефективності наведені в 48-му тижні CSR і продемонстрували, що CAB + RPV один раз на місяць не поступався CAR у підтримці вірусологічної супресії у ВІЛ-1 інфікованих суб'єктів на 48-му тижні, причому небагато суб'єктів мали плазмовий ВІЛ-1 РНК ≥ 50 с/мл на 48-му тижні за алгоритмом моментального знімка в будь-якій групі для популяції ІТТ-Е та</p>

PP. Верхня межа 95% CI для скоригованої різниці в лікуванні між CAB + RPV і CAR була меншою, ніж попередньо визначений запас ефективності в 6%.

Висновки щодо населення комутатора розширення

- Початок CAB LA RPV LA з DTI або OLI був так само високоефективним у підтримці вірусологічної супресії.
- На 124-му тижні в популяції Extension Switch показники вірусологічної супресії (ВІЛ-1 РНК <50 ц/мл) були високими як у DTI (110/111 [99,1%] суб'єктів), так і в групах OLI (113/121 [93,4%] предмети).
- На 124-му тижні частка осіб із рівнем РНК ВІЛ-1 ≥ 50 ц/мл була подібною та низькою в кожній групі (1/111 [0,9 %] суб'єкт у групі DTI та 1/121 [0,8 %] суб'єкт у групі DTI група OLI).
- Частка суб'єктів із CVF (підтвердженою РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 с/мл) у популяції Extension Switch був низьким, лише 1 (0,4%) суб'єкт у групі DTI (і жоден у групі OLI), у якого була підтверджена РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 200 с/мл.

Висновки щодо рандомізованої групи CAB + RPV

- Для рандомізованої групи CAB + RPV аналіз 124-го тижня продемонстрував, що щомісячне CAB + RPV продовжувало підтримувати вірусологічну супресію з 14 (4,9%; 95% CI: 2.4, 7.5) суб'єктів (6 додаткових після аналізу на 96-му тижні), які мають РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 50 с/мл на 124-му тижні відповідно до алгоритму моментального знімка.
- Більшість суб'єктів (n=227 [80,2 %]) у рандомізованій групі CAB + RPV залишалися пригніченими з РНК ВІЛ-1 <50 с/мл під час аналізу знімків на 124-му тижні.
- Частка пацієнтів із CVF у рандомізованій групі CAB + RPV під час фази продовження підтримуючої терапії була низькою (n=5 [1,8 %]).

Висновки з безпеки

Висновки щодо населення комутатора розширення

- Початок схеми CAB LA RPV LA з DTI у дослідженні 201584 (аналіз на 124-му тижні) не вказує на будь-які конкретні проблеми безпеки, пов'язані з пропуском періоду OLI. Один суб'єкт у кожній групі мав побічні ефекти, що призвели до виходу з дослідження.
- Загалом безпека та переносимість були сприятливими як у групах DTI, так і в OLI та відповідали результатам попередніх досліджень. Нових побічних ефектів, що викликають клінічне занепокоєння, не спостерігалось.
- Щодо побічних ефектів, що представляють особливий інтерес, не було клінічно значущих відмінностей між групами DTI та OLI, пов'язаних із впливом досліджуваного лікування на подовження інтервалу QT, реакції гіперчутливості, нейропсихіатричні події, судоми, рабдоміоліз, панкреатит та вплив на креатинін.
- Більша частота побічних ефектів розладів сну, включаючи побічні ефекти розладів сну, пов'язані з прийомом ліків, спостерігалася в групі OLI порівняно з групою DTI.
- Жодних клінічно значущих відмінностей у клінічних лабораторних аномаліях, як для хімії, так і для гематології, між групами Extension Switch не спостерігалось. Не спостерігалось жодних клінічно значущих відмінностей для градуйованих аномалій для будь-якого з наступних параметрів: ALT, AST, білірубін або ліпаза.
- Жоден побічний ефект, пов'язаний з прийомом ліків, чи СПЯ не призвели до припинення лікування протягом періоду OLI до введення LA.
- Не було помічено жодних моделей клінічного занепокоєння щодо СПЯ, оскільки окремі СПЯ виникали в різних SOC та PT для обох груп аналізу. Жодних СПЯ не спостерігалось більш ніж у одного суб'єкта.
- Загалом ін'єкції CAB + RPV добре переносилися в популяції Extension

	<p>Extension Switch ще не завершив фазу LTFU. Під час фази LTFU 2/4 суб'єктів у групі DTI та 3/5 суб'єктів у групі OLI мали повідомлення про побічні ефекти. Побічні ефекти, про які повідомлялося в групі DTI, включали харчове отруєння 2 ступеня та змішану клітинну хворобу Ходжкіна 4 ступеня. Побічні ефекти, зареєстровані в групі OLI, включали целюліт 3 ступеня (целюліт лівої гомілки; СПЯ), простий герпес 3 ступеня (СПЯ), абсцес місця ін'єкції 2 ступеня, сифіліс 2 ступеня, ранову інфекцію 1 ступеня, перелом стопи 2 ступеня та 3 ступеня. нирковий кліренс креатиніну знижений. Єдиним побічним ефектом, який було оцінено як пов'язане з досліджуваними препаратами, була змішана клітинна хвороба Ходжкіна; Спонсор вважав СПЯ не пов'язаним з досліджуваними препаратами. Жоден з інших побічних явищ не вважався пов'язаним із попереднім впливом CAB + RPV. Жоден суб'єкт не вийшов з дослідження під час LTFU на момент закінчення даних для цього звіту.</p> <p><i>Рандомізована група CAB + RPV</i></p> <p>Під час аналізу на 124-му тижні 16 суб'єктів рандомізованої групи CAB + RPV проходили фазу LTFU, а 22 суб'єкти завершили фазу LTFU. Під час фази LTFU 24 суб'єкти в рандомізованій групі CAB + RPV мали побічні ефекти (1–4 класи, жодних подій 5 ступеня). Побічними ефектами 3 ступеня були передозування (парацетамол), субдуральна гематома, біль у місці ін'єкції та епілепсія. Єдиним побічним ефектом 4 ступеня був гепатит А. Чотири суб'єкти мали СПЯ: гепатит А (n=2); субдуральна гематома (n=1); епілепсія (n=1); та пропущений аборт (n=1), які були детально описані в описах випадків у Тижні 96 CSR. Побічний ефект передозування виник під час фази розширення та оцінювався як пов'язаний із досліджуваним препаратом. Жоден з інших побічних явищ не вважався пов'язаним із попереднім впливом CAB + RPV. Жоден суб'єкт не вийшов з дослідження під час LTFU.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Висновки щодо ефективності</p> <p>Повні результати первинного аналізу ефективності наведені в 48-му тижні CSR і продемонстрували, що CAB + RPV один раз на місяць не поступався CAR у підтримці вірусологічної супресії у ВІЛ-1 інфікованих суб'єктів на 48-му тижні, причому небагато суб'єктів мали плазмовий ВІЛ-1 РНК ≥ 50 с/мл на 48-му тижні за алгоритмом моментального знімка в будь-якій групі для популяцій ITT-E та</p>

Switch. ISR були поширеними, як правило, від легкої до помірної інтенсивності та короткої тривалості. Біль у місці ін'єкції був найбільш поширеним ISR, однак ISR призводили до небагатьох відмін (<1%).

- У групі Extension Switch Population жоден суб'єкт ні в групі OLI, ні в DTI не відповідав критеріям зупинки печінки, визначеним протоколом, і не було виявлено жодного випадку DILI. Один суб'єкт у кожній групі Extension Switch мав ALT $\geq 3 \times \text{ВМН}$.
- Не було підтверджених реакцій гіперчутливості до CAB + RPV у популяції Extension Switch. Один суб'єкт у групі DTI мав ПР 2 ступеня, включаючи набряк очей і губ. Вони не були пов'язані з досліджуванним препаратом і не призвели до жодних змін у застосуванні досліджуваного препарату.
- Про висипання повідомлялося рідко (4 [4%] суб'єкти в групі DTI та 2 [2%] суб'єкти в групі OLI). Усі побічні ефекти з висипом були 1 або 2 ступеня, несерйозні та не призводили до жодних змін у досліджуваному препараті. Один ПР зі сверблячою висипкою (ступінь 1), зареєстрований протягом періоду OLI у групі OLI, вважався пов'язаним із досліджуваними препаратами.
- Один (<1%) суб'єкт у групі OLI мав АЕ 1 ступеня прогресуючого збільшення ваги (8 кг), про який повідомлялося на 112-му тижні, що було оцінено як пов'язане з досліджуваними препаратами та призвело до виключення з дослідження.

Рандомізований Q4W CAB + RPV

- Загалом довгострокова безпека та переносимість CAB LA RPV LA залишалися сприятливими протягом фази розширення після принаймні 124 тижнів впливу.
- На фазі продовження не було виявлено жодних нових тенденцій у сфері безпеки чи сигналів щодо ПР або СПЯ.
- У рандомізованій групі CAB + RPV не спостерігалось жодних клінічно значущих тенденцій у середніх/медіанних змінах від початкового рівня підтримуючої терапії (день 1) до 124-го тижня за параметрами клінічної

хімічної лабораторії.

Висновки РК

- Концентрації САВ і РРV в плазмі в групах Extension Switch OLI і DTI були порівнянними з рандомізованою групою САВ + РРV за аналогічних моментів часу до і після початку ін'єкції.
- Геометричні середні (5-й, 95-й процентиль) мінімальні концентрації САВ через 4 тижні після початкових ін'єкцій САВ + РРV були подібними з або без OLI (1,56 мкг/мл [0,551, 3,61] з OLI, 1,43 мкг/мл [0,403, 3,90] без OLI).
- Середньгеометричні (5-й, 95-й процентиль) мінімальні концентрації РРV через 4 тижні після початкових ін'єкцій САВ + РРV були подібними з або без OLI (41,2 нг/мл [17,9, 92,7] з OLI, 48,9 нг/мл [17,7, 138] без OLI).
- Концентрації САВ і РРV у японських суб'єктів, які обрали лікування DTI (n=8), були подібними до концентрацій у загальній групі DTI у популяції Extension Switch.
- Концентрації САВ і РРV для суб'єктів, у яких на початку дослідження були позитивні антитіла до гепатиту С, були подібні до концентрацій у суб'єктів, які не були позитивними до гепатиту С, і жоден із цих суб'єктів не відповідав критеріям CVF на 124-му тижні.
- Під час 12-місячного візиту LTFU, після припинення ін'єкцій САВ LA РРV LA, САВ було виявлено у 8/15 (53%) суб'єктів, а РРV було виявлено у 15/15 (100%) суб'єктів (які не отримували пероральний РРV).
- Високі 2-годинні концентрації САВ і РРV через підозрювані помилки дозування (виникали лише в рандомізованій групі САВ + РРV) були нечастими, випадковими і не призводили до вірусологічної невдачі чи побічних ефектів.

Висновки щодо вірусології

- CVF до 124-го тижня спостерігався рідко в цьому дослідженні (<2%),

	<p>виникаючи у 5 пацієнтів у рандомізованій групі CAB + RPV та 5 суб'єктів у рандомізованій групі CAR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чотири CVF у рандомізованій групі CAB + RPV виникли під час фази обслуговування; 3 з 4 суб'єктів мали мутації резистентності до RPV та INSTI, викликані лікуванням. Четвертий суб'єкт ніколи не отримував ін'єкцій і не мав мутацій резистентності. П'ятий CVF, який стався під час фази розширення, мав мутації стійкості, викликані лікуванням. • 4 CVF на CAR під час фази підтримки не мали мутацій резистентності. Був додатковий суб'єкт із CVF під час фази розширення, який був у групі CAR і перейшов на CAB + RPV на 100-му тижні (DTI), отримавши ін'єкції на 100, 100a, 108 та 112 тижні. Візит на 112-му тижні зустрів SVF, що було підтверджено. На 112-му тижні не було виявлено мутацій резистентності до INSTI або NNRTI.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен 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