



Non-Clinical Trial Report

| | |
|---|--|
| 1. Name medicinal product (number of license if available) | Tivicay |
| 1.1. Type of medicinal product according on which the registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). |
| 1.2. Conducted trials | <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No justify, if no |
| 2. Pharmacology | |
| 2.1. Primary pharmacodynamics | <p>A range of in vitro virology studies have been conducted to determine the mechanism of action, antiviral activity, and the potential for development of drug-resistance via mutations. In accordance with ICH M4S Q&A (R4) a summary of these studies is provided within the clinical virology section. However, for the reviewer's convenience, a brief summary of the key findings from these studies is also provided below:</p> <p>Mechanism of action: Integration of viral DNA into the host chromosome of infected cells is an important step in the HIV replication cycle and is facilitated by viral integrase protein. Integration requires two metal-dependent consecutive steps in the viral replication cycle: 3'-processing and strand transfer. Viral cDNA is primed for integration in the cytoplasm by integrase-mediated trimming of the 3'-ends of the viral cDNA. Integrase remains bound to the viral cDNA ends in the pre-integration complexes (PICs). Following nuclear translocation of the PICs, integrase catalyzes the insertion of the viral cDNA ends into the host chromosomes. Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral DNA integration which is essential for the HIV replication cycle.</p> <p>In vitro antiviral activity and potential resistance: DTG has low nM activity against wildtype HIV-1 and HIV-2 in a variety of cell lines, regardless of subtype. DTG has little activity against non-HIV viruses, displaying the highest antiviral activity against HCV. Human serum causes an approximately 75-fold increase in the DTG IC₅₀. DTG is additive or synergistic when assayed in combination with other antiretroviral agents. When HIV-1 Strain IIB was passaged in the presence of DTG for 112 days, viruses with a 4.1-fold maximum increase in IC₅₀ and S153Y or S153F substitutions in integrase polymorphic sites were observed. Passage of the wildtype HIV-1 NL432 in the presence of 6.4 nM DTG selected for E92Q (FC=3.1) and G193E (FC=3.2) substitutions in the IN region on Day 56. Passage of HIV-1 NL432 with Q148H, Q148K or Q148R RAL-resistant mutations resulted in selection of additional mutations and an increase in DTG FC. Passage of HIV-1 subtypes B and</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>A/G in TZM-bl cells selected for integrase mutations G118R (FC=10) and R263K (FC=1.5). Comparative susceptibilities to DTG and RAL were obtained from 60 RAL-resistant site directed HIV-1 mutants and 6 site directed HIV-2 mutants. DTG retained activity against a vast majority of these mutants. Additionally, susceptibilities to DTG and RAL were determined for over 700 RAL-resistant clinical isolates, with DTG retaining activity (<10 FC) against >90% of them.</p> <p>The dissociation of DTG, RAL and EVG from wildtype and mutant IN proteins complexed with DNA was investigated to obtain a better understanding of INI dissociation kinetics. DTG demonstrated slower dissociation from all IN-DNA complexes tested, including those with single and double residue IN substitutions.</p> |
| <p>2.2. Secondary pharmacodynamics</p> | <p>DTG (up to 10 μM) was tested in vitro against a variety of proteins which included 16 enzyme assays and 65 physiological receptors and ion channels binding sites. DTG at 10 μM did not significantly affect (defined as $\geq 50\%$) 80 of the 81 in vitro assays. The only effect greater than 50% was a 64% inhibition in the melanocortin (MC4) receptor binding assay. Inhibition at 10 μM was >100-fold above the free clinical C_{max} for DTG when administered 50 mg QD [$C_{max} = 3.7 \mu\text{g/mL}$ ($\sim 8.8 \mu\text{M}$) and because DTG is $\sim 99\%$ protein bound the free unbound concentration was 0.037 $\mu\text{g/mL}$ (0.088 μM). In an additional study conducted to assess the potential for dolutegravir to bind the melanocortin receptors MC1, MC3, MC4 and MC5, similar results were observed with IC_{50} values ranging from 5.31 to 56.1 μM with all exposure margins >60X.</p> <p>No findings associated with MC4R agonism or antagonism have been observed in toxicity or clinical studies with DTG. No significant effects on body weight in healthy or HIV-infected subjects administered DTG have been observed to date. Taken together, these data indicate a lack of apparent biological activity at the melanocortin receptors.</p> |
| <p>2.3. Safety pharmacology</p> | <p>Neurobehavioral and pulmonary safety: No treatment-related behavioral or overt pharmacological effects were noted in conscious male rats at ≤ 500 mg/kg (the highest dose tested). Systemic exposure at 500 mg/kg is estimated to be $\sim 24X$ above the expected human C_{max} of dolutegravir administered 50 mg QD, respectively, based on extrapolation from Day 1 exposure in the rat 14 day toxicity study (87.1 $\mu\text{g/mL}$).</p> <p>Single oral doses of DTG at ≤ 500 mg/kg did not produce any effect on respiratory functional parameters in male rats when monitored for up to 6 hours following dosing. Systemic exposure at 500 mg/kg is estimated to be $\sim 25X$ above the expected human AUC_{0-24} of DTG administered 50 mg QD (53.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), based on extrapolation from Day 1 exposure in the rat 14 day toxicity study (1360 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).</p> <p>Cardiovascular safety: In male monkeys, single oral doses of</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>DTG at doses up to 1000 mg/kg ($C_{max} = 20.1 \mu\text{g/mL}$; $AUC_{0-24} = 259 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) had no effect on arterial blood pressures, heart rate or electrocardiographic (ECG) parameters when monitored for 24 hours after dosing at a $C_{max} \sim 5X$ above the expected human C_{max} of DTG when administered 50 mg QD. Additionally, there were no treatment-related effects in ECG parameters measured during the repeat dose monkey toxicity studies up to 38 weeks at doses $\leq 1000 \text{ mg/kg/day}$.</p> <p>The effect of a series of DTG concentrations ($\leq 8.38 \mu\text{g/mL}$) on hERG tail current was studied. An IC_{50} could not be determined as only 16.1% inhibition of hERG channel tail current occurred at the highest concentration, 20 μM. The high dose (20 μM or 8.4 $\mu\text{g/mL}$) is approximately 227X above the free C_{max} obtained with a 50 mg QD oral dose of dolutegravir (0.037 $\mu\text{g/mL}$ for 50 mg QD based on 99% protein binding).</p> <p>There were no findings from safety pharmacology studies that indicate an unacceptable risk for oral administration of DTG to patients in accordance with the proposed indication. Additionally, a supratherapeutic clinical dose of DTG (250 mg as a suspension, which achieved exposures $\sim 3X$ higher than a 50 mg QD dose) was well tolerated and had no effect on cardiac repolarization.</p> |
| <p>2.4. Pharmacodynamic interactions</p> | <p>A number of in vitro studies have been conducted with DTG in combination with approved agents from all anti-HIV therapy classes (e.g., nucleoside/nucleotide reverse transcriptase [RT] inhibitors, non-nucleoside RT inhibitors and protease inhibitors) and was shown to be additive or synergistic in all cases. These studies are discussed as part of the virology discussion.</p> |
| <p>3. Pharmacokinetics</p> | |
| <p>3.1. Analytical procedures and validation reports</p> | <p>In pharmacokinetic and toxicity studies, plasma DTG concentrations were measured following protein precipitation with chiral or achiral liquid chromatographic tandem mass spectrometric (LC/MS/MS) methods. For toxicity and human studies, the chiral and achiral methods used for analysis were fully validated across each calibration range. All methods and limits of quantification were adequate with regard to specificity and sensitivity to support the pharmacokinetic analyses of DTG. In investigations where [^{14}C]-DTG was used, determination of the radioactivity in in vitro or in vivo biological samples was carried out by either direct liquid scintillation counting (LSC) or by LSC following combustion of the sample. For analysis of radioactivity concentrations in tissues, quantitative whole body autoradiography was used. The profiling and identification of metabolites of DTG was performed using LC-MSⁿ. Nuclear magnetic resonance (NMR) methods were used to confirm structures not confirmed by mass spectrometric methods.</p> |
| <p>3.2. Absorption</p> | <p>The nonclinical pharmacokinetics of DTG are characterized by low plasma clearance and low volume of distribution. Absorption was rapid with high oral bioavailability from a solution formulation. In repeat oral administration studies, systemic exposure to DTG was dissolution or solubility limited leading to an increase that was less than proportional with dose.</p> |

| | |
|---------------------------------|--|
| | <p>Single dose: Following a single intravenous administration, DTG exhibited low plasma clearance (<15% liver plasma flow) in the rat, dog and monkey. The low steady state volume of distribution reflects the restrictive high protein binding of the compound. The terminal half-life in rats, dogs, and monkeys was 5.2 to 6.2 hours.</p> <p>DTG absorption from an oral solution was rapid, reaching peak plasma concentrations within 2 hours with high oral bioavailability (76 to 87%) in fasted rats and monkeys. When DTG was administered as a suspension, the increase in systemic exposure (C_{max} and AUC_{0-t}) was less than proportional to the increase in dose. The oral bioavailability of DTG from a suspension formulation was lower (bioavailability range of 25% to 52%) and suggested that the absorption is limited by dissolution rate or solubility. Administration of DTG with food to rats reduced exposure whereas in humans food effect is not clinically significant.</p> <p>Repeat dose toxicokinetics: The repeat dose toxicokinetics of DTG were assessed as part of general toxicity, reproductive toxicity and juvenile toxicity studies.</p> <p>The increase in systemic exposure (C_{max} and AUC_{0-24}) to DTG was less than proportional with the increase in dose during repeated oral administration toxicity studies in mice, non-pregnant rats, rabbits and monkeys. Differences (>2-fold) in systemic exposure between single and repeated administration, regardless of pregnancy status, or between the sexes were generally not observed.</p> <p>Higher systemic exposure to DTG was observed in pre-weaning rat pups (Day 13 post partum) compared to juvenile rats on Day 32 post partum. Because DTG is primarily metabolized by uridine glucuronosyl transferase (UGT) in the rat, this difference reflects the early differential expression of UGT in the rat. No apparent sex-related differences (>2-fold) in systemic exposure were observed in juvenile rats.</p> |
| <p>3.3. Distribution</p> | <p>DTG has high passive membrane permeability, is highly protein bound and is widely distributed. DTG crosses the placental barrier and is secreted into the milk of lactating rats.</p> <p>Protein binding and blood cell association: The in vitro protein binding of DTG was high ($\geq 99\%$) across species (rat, monkey and human) and similar to an ex-vivo assessment (>99%) in plasma from healthy human subjects. The association of DTG-related material with blood cellular components was minimal.</p> <p>Efflux mediated transport and cell membrane permeability: In vitro, DTG was a substrate for the human efflux transporters P-glycoprotein (P-gp) and human breast cancer resistance protein (BCRP). DTG was determined to have high passive membrane permeability (333 nm/s at pH 7.4). The absorptive</p> |

membrane permeabilities also were high in the presence of FaSSIF at pH 7.4 and pH 5.5 ($P_{7.4[\text{abs}]}$ value of 253 nm/s and a $P_{5.5[\text{abs}]}$ value of 265 nm/s, respectively). Based on solubility and permeability determinations, DTG sodium is classified as a Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class 2 drug.

Tissue distribution: After a single oral dose of [^{14}C]-DTG, radioactivity was widely, but not highly distributed in a similar pattern between male Lister Hooded partially pigmented rats and pregnant Sprague Dawley rats. Radioactivity in tissues generally peaked 4 to 6 hours post dose with concentrations typically less than those in blood. The concentration of radioactivity in the brain was low (~2% of the blood radiocarbon concentration) due in part to restrictive protein binding. By 28 days post dose, only bone and pigmented skin contained quantifiable concentrations of radioactivity. Radioactivity was not associated with melanin in the uveal tract, lowering the concern for a phototoxicity liability. DTG crossed the placental barrier but appeared to exert no adverse effects on fetal development. Radioactivity rapidly equilibrated to fetal tissues with fetal tissue to fetal blood ratios generally higher than corresponding maternal tissue to blood ratios. DTG concentrations in fetal bone marrow exceeded those in fetal blood.

In lactating rats at 10 days post partum, radioactivity was detected in milk at concentrations typically higher than blood, with unchanged DTG constituting most (97% to 83%) of the drug-related material. These results suggested that pre-weaned pups were exposed to DTG by nursing in the pre- and post-natal development study.

3.4. Metabolism

The predominant circulating component in the nonclinical species and humans is unchanged DTG and there were no human plasma metabolites representing >10% total drug-related material - the threshold for further consideration in nonclinical species ICH Topic M3 (R2). The main metabolic route in each species and humans was by conjugation to form the ether glucuronide (M3). The drug metabolism in animal species used for toxicology testing was relevant to the safety assessment of DTG for human use.

In vitro biotransformation: The in vitro metabolic turnover of DTG was low (<10%), indicating low intrinsic clearance consistent with the low plasma clearance. The primary biotransformation common to all species was glucuronidation to form the ether glucuronide (M3) that also was observed in vivo. Other common metabolic products included a glucose conjugate (M2) and an N-dealkylated product (M1). The generation of a glutathione or cysteine conjugate through oxidative defluorination and microsomal binding with rat, monkey and human liver microsomes suggested evidence for the formation of an electrophilic metabolic intermediate by bioactivation in vitro. However, in vivo in mice, rats, monkeys and humans, these metabolic products have represented only a small fraction of the metabolic clearance.

No notable metabolic conversion of DTG to any of its possible stereoisomers occurred in vitro following incubations of DTG with cryopreserved rat, dog, monkey and human hepatocytes.

In vivo: In vivo, absorbed [¹⁴C]-DTG was extensively metabolized in male and female mice, rats and monkeys. Metabolic profiles in nonclinical species were qualitatively similar to humans, with adequate coverage for the circulating human metabolites in at least one nonclinical species.

Plasma metabolic profile: DTG was the predominant component in plasma of mice, rats, monkeys and humans with the glucuronide as the principal metabolite. No metabolite was present in the plasma at concentrations greater than 10% of parent or drug-related material. In humans, the steady state plasma metabolic profile of DTG was similar to the single dose metabolic profile, indicating data obtained after single dose administration was an adequate predictor of the profile at steady state. Based on the kinetics of DTG in animals, the systemic exposures to DTG and circulating metabolites found in the nonclinical metabolism studies adequately reflected exposures in the toxicity studies. No disproportionate human metabolites were noted.

Biotransformation: The predominant biotransformation product in mice, rats and humans was an ether glucuronide (M3). The glucuronide metabolite was formed in approximately equal proportions with a glucose conjugate (M2) in monkeys. These conjugated metabolites, M2 and M3, are not pharmacologically active because they disrupt the two-metal binding capability of the carbamoyl pyridone motif of DTG thereby completely abrogating any antiviral activity resulting from the active site binding to the integrase enzyme. Although these conjugates were the primary constituents of the drug-related material in bile of the nonclinical species, they were not observed in the feces of animals or humans. Thus, these DTG conjugates are likely deconjugated in the intestine by host or bacterial enzymes after secretion in the bile to reform DTG. In animals, fecal metabolites were not quantifiable, but in human fecal samples, an N-dealkylation product (M1) and a product of oxidative defluorination with cysteine addition (M13) was quantifiable at less than 2% of the dose.

DTG constituted a very small percentage of drug-related material in the urine ($\leq 0.7\%$) and bile ($\leq 0.3\%$) in mice, rats and monkeys or in urine of humans. The primary components of rat urine, but represented to a smaller extent in mouse and monkey urine, were products of oxidation at the benzylic carbon (M7) and its hydrolysis to an N-dealkylation product (M1). These components also represented notable products in human urine. Following co-administration of DTG and efavirenz (an approved NNRTI) to healthy human volunteers, an increase of DTG glucuronide (M3) was noted as compared to the metabolic profile of DTG given alone.

| | |
|--|---|
| | <p>In mice, rats, monkeys and humans, the oxidative defluorination with glutathione or cysteine addition was present, indicating the formation of an electrophilic arene oxide intermediate. Except in mice, these products were a small fractional part of the overall clearance.</p> <p>Following repeat oral administration of DTG for 10 days to male and female juvenile rats or to healthy human volunteers, no evidence for the in vivo metabolic conversion of DTG to any of its stereoisomers was observed. No notable qualitative differences in the metabolic profile between male and female animals were observed.</p> |
| <p>3.5. Elimination</p> | <p>Fecal excretion of radioactivity consisted primarily of unchanged DTG and was the predominant route of elimination of administered radioactivity in all species. Following oral administration of [¹⁴C]-DTG, urinary excretion of radioactivity was greater in humans (approximately 32%) than in animals (≤6%), which is consistent with the hypothesis of a higher molecular weight threshold for biliary secretion in humans.</p> <p>Excretion of administered radioactivity was essentially complete in all species and was eliminated quicker in animals than in humans, consistent with the longer half-life and gastrointestinal transit time in humans. The radiolabel location was metabolically stable with no notable sequestration or covalent binding of DTG to plasma or excreta. Biliary excretion in animals accounted for the major portion of the absorbed dose and represented the predominant excretion route for DTG glucuronide. Thus, DTG conjugates are deconjugated in the intestine, after secretion in the bile, to reform DTG allowing it to be available for enterohepatic circulation.</p> |
| <p>3.6. Pharmacokinetic interactions (non-clinical)</p> | <p>No nonclinical studies have been performed specifically to evaluate potential interactions with drugs that may be co-administered with DTG. However, a series of in vitro studies have been conducted to help evaluate the mechanisms and drug interaction potential of DTG, and, except for sensitive organic cation transporter (OCT)2 substrates (e.g., dofetilide, pilsicainide), dolutegravir has a low propensity to cause drug interactions based on in vitro results. DTG is a substrate of P-gp and BCRP, but inhibition of these transporters is unlikely to affect absorption of dolutegravir to a clinically relevant extent.</p> <p>Potential effect of co-administered agents on DTG: In vitro and in vivo, DTG is primarily metabolized by UGT1A1 with a notable contribution from cytochrome P450 (CYP)3A4. UGT1A3 and 1A9 were minor glucuronidation pathways. Therefore, drugs that are strong inducers of UGT1A1 or CYP3A4 may decrease DTG plasma concentrations. Although drugs that inhibit UGT1A1 and CYP3A4 may increase DTG plasma concentrations, based on the clinical interaction study with atazanavir, a potent UGT1A1 and CYP3A4 inhibitor, any increases in DTG concentrations are not expected to be clinically meaningful. Although DTG is a substrate for efflux transporters, no notable effect on DTG pharmacokinetics was</p> |

observed in humans following co-administration with lopinavir/ritonavir, inhibitors of the efflux transporters P-gp and BCRP. DTG was not a substrate for the uptake transports, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 and therefore inhibitors or these transporters are unlikely to impact the disposition of DTG. These data, together with the rapid absorption in humans, low to moderate pharmacokinetic variability and high intrinsic permeability suggests a low potential for drug interactions with BCRP and P-gp inhibitors that would result in clinically significant changes to DTG exposure.

Effect of dolutegravir on co-administered agents: In vitro, DTG was noted to have little or no inductive effects on the human Pregnane X receptor (PXR) on CYP1A2, 2B6 or 3A4 mRNA (as determined by the increase in mRNA relative to vehicle control). DTG demonstrated little or no inhibition (IC_{50} values $>30 \mu M$) in vitro on the transporters BCRP, bile salt export pump (BSEP), multidrug resistance protein (MRP) 2, MRP4, organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, OCT3, equilibrative nucleoside transporter (ENT) 4 and P-gp, or the enzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, UGT1A1 or 2B7, demonstrating a low propensity to cause drug interactions through modulation of these systems. DTG glucuronide (M3) did not inhibit MRP2, thus, inhibition of biliary clearance of bilirubin glucuronides or glucuronide conjugates of co-administered drugs is not expected. In vitro DTG did not alter the paracellular permeability of the probe substrate Lucifer yellow, nor did it alter transport of metformin across the Caco2 cells up to concentrations of $100 \mu M$, suggesting that DTG is unlikely to alter the permeability of these compounds across the intestinal lumen.

As a weak inhibitor of UGT1A1, DTG has the potential to interfere with the conjugation of bilirubin which could result in a mild increase in total or unconjugated bilirubin on prolonged treatment with DTG. Because bilirubin has low solubility and low permeability, it is transported to the UGT1A1 enzymatic site by hepatic uptake transporter OATP1B1. Since DTG has high permeability and does not rely on transport to the enzyme site, this favors rapid access by DTG to UGT1A1, although the affinity of bilirubin for UGT1A1 is higher than that of DTG.

In vitro, DTG inhibited OAT1 and OAT3 with IC_{50} values of $2.12 \mu M$ and $1.97 \mu M$, respectively; however, in vivo, no notable changes in plasma concentrations of the OAT substrates tenofovir or p-aminohippurate were observed in healthy subject Phase 1 studies. MRP2 and MRP4 are anion transporters responsible for the transport of anions (e.g., tenofovir) from the renal tubule to the urine with MRP4 as the predominate transporter for tenofovir excretion. DTG did not inhibit MRP2 and weakly inhibited MRP4 (IC_{50} value of $84 \mu M$) with a 50-fold unbound C_{max} value less than the K_i estimate. Furthermore, polymorphic MRP4 that decreased tenofovir renal clearance by 15% also increased plasma tenofovir concentrations by 32%,

| | |
|------------------------------------|---|
| | <p>which was not observed in the drug interaction study assessing the impact of DTG on tenofovir PK. In addition, a physiological based pharmacokinetic (PBPK) mechanistic kidney model (Simcyp v,12 R1) developed for steady state concentrations of tenofovir (300 mg once daily) predicts that co-administration of DTG at 50 mg once daily would result in a minimal decrease in tenofovir renal clearance with no notable change in tenofovir exposure within the proximal tubule cells of the kidney. Based on these collective data, no clinically significant interaction with tenofovir by DTG at the renal tubule is expected.</p> <p>In vitro, DTG inhibited the basolateral renal OCT2 ($IC_{50} = 1.9 \mu M$) and the renal apical transporters, multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) and MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$) which provides a mechanistic basis for the non-pathological mild serum creatinine increases observed in clinical studies. Because DTG inhibits OCT2, but only weakly OCT1, and both OCT1 and OCT2 are equally expressed in rat proximal tubules, this effect on creatinine was not observed in rats. In a clinical drug interaction study with metformin, a substrate of OCT2 and MATE1, DTG increased metformin AUC exposure by 79% and 145% after QD and BID dosing, respectively. These data indicate caution should be used due to the potential for a drug interaction in vivo when DTG is co-administered with cationic compounds that have a narrow therapeutic index drugs and in which a significant part of their clearance is by renal proximal tubule secretion by OCT2. DTG is contraindicated for co-administration with the OCT2 substrates dofetilide and pilsicainide because they possess narrow therapeutic indices that present the potential for toxicity due to higher exposure. DTG has a low potential to affect the transport of MATE2-K substrates with a 50-fold unbound C_{max} value less than the K_i estimate.</p> <p>Folate transport: In vitro, DTG did not inhibit human proton-coupled folate transporter (PCFT) and reduced folate carrier (RFC), but DTG did demonstrate 36.0% inhibition of $FR\alpha$-mediated endocytosis of folic acid at $37.3 \mu M$. However, the observed inhibition of $FR\alpha$-mediated endocytosis of folic acid was not projected to be clinically-relevant.</p> |
| 3.7. Other pharmacokinetic studies | N/A |
| 4. Toxicology | |
| 4.1. Single-dose toxicity | <p>Single dose oral acute toxicity studies have not been conducted in rats or monkeys with DTG; however, the potential for acute toxicity was assessed in repeat dose studies at the highest possible systemic exposure based on saturation of absorption (rat) or highest tolerable dose (monkey). No adverse clinical observations were noted following administration of DTG to rats at ≤ 1000 mg/kg/day in the 4 week toxicity study. DTG was not tolerated at doses ≥ 300 mg/kg/day in the 14 day monkey toxicity study and resulted in severe gastrointestinal intolerance leading to morbidity and mortality.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>A single dose TK study in dogs was conducted at doses up to 500 mg/kg. DTG was not tolerated and resulted in vomiting at doses ≥ 150 mg/kg.</p> |
| <p>4.2. Repeated dose toxicity</p> | <p>The toxicity of repeated oral gavage doses of DTG has been assessed in rats and monkeys in studies of up to 26 and 38 weeks, respectively.</p> <p>Principal treatment-related effects of DTG in rats and monkeys were related to gastrointestinal toxicity. The NOAEL in the 26 week rat toxicity study was 50 mg/kg/day (Day 180 gender mean $C_{max} = 47$ $\mu\text{g/mL}$, $AUC_{0-24} = 765$ $\mu\text{g.h/mL}$). Systemic exposure at the NOAEL is $\sim 14\text{X}$ above the expected human exposure for a 50 mg QD. The NOAEL in the 38 week monkey toxicity study was 15 mg/kg/day (Day 270 gender mean $C_{max} = 5.1$ $\mu\text{g/mL}$, $AUC_{0-24} = 39$ $\mu\text{g.h/mL}$). Systemic exposure (AUC) at the NOAEL is $\sim 0.7\text{X}$ the expected human exposure for a 50 mg QD. However, it should be noted that the exposure margins at the NOAEL in the monkey are greater when compared on a mg/m^2 basis.</p> <p>Drug-related morbidity and mortality occurred in monkeys when DTG was administered at doses ≥ 50 mg/kg/day. Signs of GI effects (emesis, diarrhea) were observed at these doses. Body weight loss and the morbidity/mortality were considered secondary to profound dehydration due to GI intolerance as a result of local drug administration and not systemic toxicity.</p> <p>Treatment related mortality/morbidity: In a 14 day study, one female monkey given 1000 mg/kg/day died on Day 13 after experiencing daily emesis and diarrhea. This animal's condition deteriorated over the dosing phase and the moribund condition was considered secondary to treatment-related effects on the digestive tract (emesis, diarrhea, ulcer in colon) and resultant significant changes in blood electrolytes. This animal's systemic exposure (AUC_{0-24}) on Day 1 was 277 $\mu\text{g.h/mL}$. Gender mean Day 14 exposure (AUC_{0-24}) at 1000 mg/kg/day was 360 $\mu\text{g.h/mL}$, which corresponds to 7X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose.</p> <p>In a 38 week monkey toxicity study, two males in the high dose group (50 mg/kg/day) died or were euthanized on Days 59/55 after signs of gastrointestinal intolerance which consisted of diarrhea and emesis and subsequent body weight loss.</p> <p>Gastrointestinal effects: The primary finding from repeat dose toxicity studies with DTG up to 26 weeks in rats and 38 weeks in monkeys was GI toxicity. In monkeys, the most sensitive species, GI toxicity was characterized primarily by vomiting, diarrhea and associated mortality as well as gastrointestinal lesions, and by gastric lesions in the rat. In both species, these effects were observed at progressively lower doses with increased study duration. The GI toxicity is believed to be the result of local drug administration at the mucosal surface of the gut following oral dosing rather than systemic toxicity. The fact that affected animals had comparable exposures to animals at</p> |

dose levels which were not affected is supportive of the conclusion that the GI toxicity is due to the larger local exposure in the GI tract in those dose groups. Therefore, mg/kg or mg/m² metrics are appropriate determinates of safety cover for this toxicity because it is not based on systemic exposure. Dermal and ocular irritancy studies in rabbits indicate DTG is a mild irritant, and GI toxicity may be a class effect of integrase inhibitors, as raltegravir (a marketed integrase inhibitor) caused irritation to GI mucosal surfaces in rodents.

In rats, hemorrhage was observed in the lamina propria of the mucosa at 1000 mg/kg/day in the 4 week toxicity study and was reversible following a 4 week recovery period. The NOAEL was 100 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 100 mg/kg/day was 752 µg.h/mL, which corresponds to ~14X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose. The NOAEL (100 mg/kg/day) is 100X the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human) and ~18X the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg QD. In the 26 week rat toxicity study, hemorrhage in the glandular stomach mucosa occurred in one male at the end of the 17 week dosing period and one male at the end of the 26 week dosing period in the 500 mg/kg/day group. No adverse findings were observed at the end of a 4 week recovery period. The NOAEL was 50 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 50 mg/kg/day was 765 µg.h/mL, which corresponds to ~14X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose. The NOAEL (50 mg/kg/day) is 50X the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human) and 9X the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg QD.

Irritation of the gastrointestinal tract consisting of epithelial atrophy and mucosal hemorrhage in the stomach and lower GI tract (cecum, colon and/or rectum) was noted in monkeys given ≥300 mg/kg/day in the 14 day toxicity study. The NOAEL was 100 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 100 mg/kg/day was 190 µg.h/mL which corresponds to ~4X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose. The NOAEL (100 mg/kg/day) is 100X the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human) and 35X the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg QD.

In the 4 week monkey toxicity study, histopathological changes of the GI tract occurred at 100 mg/kg/day and consisted of slight inflammatory cell infiltration in the lamina propria of the cecum, colon and rectum in both sexes; slight cell debris from the crypts of the cecum and colon in males; and atrophy of the mucosal epithelium of the cecum and colon. This dose was associated with clinical signs of vomiting, diarrhea and body weight loss. The NOAEL was 50 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 50 mg/kg/day was 132 µg.h/mL which corresponds to ~2X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose. The NOAEL (50 mg/kg/day) is 50X the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human) and 18X the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg QD.

In the 38 week monkey toxicity study, the 50 mg/kg/day dose was reduced to 30 mg/kg/day on Day 70 for the remainder of the study due to GI intolerance. In the 17 week evaluation of the 38 week monkey study, slight mononuclear cell infiltration and hemorrhage in the lamina propria in the cecum and colon were noted in the animal that was euthanized on Day 55. Abnormal feces (observed through Day 131) associated with decreased food consumption and decreased body weight was noted in the 50/30 mg/kg/day group. At the end of the 38 week dosing period, one female in the 50/30 mg/kg/day group had adverse findings in the stomach consisting of multifocal mononuclear cell infiltration and slight hemorrhage in the lamina propria, very slight multifocal erosions and multifocal epithelial regeneration. At the end of a 4 week recovery period, multifocal mononuclear cell infiltration and very slight hemorrhage in the lamina propria and multifocal epithelial regeneration in the stomach were observed in one female. However, the changes in this animal were of lesser severity and there were no active erosions, suggesting recovery of changes upon cessation of treatment. Both animals with stomach lesions had diarrhea/vomiting prior to the dose reduction (50/30 mg/kg/day), but did not have clinical observations of toxicity following the dose reduction. Exposures at end of study for the two affected females were lower compared to the other animals in this dose group ($AUC_{0-24} = 43.5$ to $48.8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ versus gender mean for 50/30 mg/kg/day group of $61.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) and overlapped with exposures at 15 mg/kg/day (AUC_{0-24} range = 25.8 to $54.0 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). This observation is consistent with a local GI toxicity as opposed to a systemic effect.

The NOAEL for the 38 week dosing period was 15 mg/kg/day (Day 270 gender mean AUC_{0-24} and C_{max} of $39 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ and $5.1 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectively), which corresponds to 0.7X and 1.4X the human AUC and C_{max} exposure, respectively, for a 50 mg QD dose. The NOAEL for the 38 week dosing period (15 mg/kg/day) is 15X the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human) and 5X the human mg/m^2 equivalent dose for a 50 mg QD dose. The NOAEL for the 17 week interim evaluation was also 15 mg/kg/day; thus, there was not a decrease in the NOAEL from 17 weeks of dosing to 38 weeks of dosing. Nonclinical evidence for GI toxicity with DTG (including vomiting, diarrhea and gastric/colonic erosions) did not translate into significant findings for DTG in double blinded randomized clinical trials.

Nonclinical evidence for GI toxicity with DTG (including vomiting, diarrhea and gastric/colonic erosions) did not translate into significant findings for DTG in double blinded randomized clinical trials.

Hepatic effects: Hepatocellular single cell necrosis and diffuse hepatocellular hypertrophy and/or vacuolation occurred in male monkeys given 1000 mg/kg/day in the 14 day study. Additional changes included transient ALT increases at ≥ 300 mg/kg/day,

increased AST, bilirubin, γ GTP and triglycerides at 1000 mg/kg/day, and decreased total cholesterol at 1000 mg/kg/day. The NOAEL was 100 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 100 mg/kg/day was 190 μ g.h/mL which corresponds to ~4X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose. In the 38 week monkey toxicity study, liver findings were restricted to increased AST (2.5X) and bilirubin (2.8X) in the moribund animal in the 50 mg/kg/day group (euthanized on Day 55). The findings in the 38 week study were considered secondary to the moribund condition. Exposure (end of study, gender mean) at the NOAEL (15 mg/kg/day) was 39 μ g.h/mL which corresponds to ~0.7X the expected human exposure for a 50 mg QD dose. No treatment-related adverse effects on liver were observed in rats in studies up to 26 weeks.

Human subjects were carefully monitored for liver effects, and cumulative data to date suggests an acceptable hepatic safety profile for DTG similar to that observed for other antiretroviral anchor drugs.

Renal effects: In the 14 day rat study, there were statistically significant increases in urine specific gravity in males given 500 mg/kg/day and in females given \geq 50 mg/kg/day. Because no treatment-related microscopic findings were observed in the kidneys, the change was not considered toxicologically significant. In the 4 week rat study there was an increased incidence of urine protein and increased urine specific gravity in animals given 1000 mg/kg/day, however, there were no related changes in blood chemistry or microscopic findings, and none of these changes occurred in the rat 26 week study at up to 500 mg/kg/day (Day 180 AUC at 500 mg/kg/day = 1558 μ g.h/mL which corresponds to ~29X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose).

Renal tubule dilatation occurred in monkeys given 1000 mg/kg/day in the 14 day study. BUN and creatinine were increased while serum sodium and chloride were decreased in these monkeys. In the 38 week monkey toxicity study, renal findings were restricted to increased BUN (12.5X) and creatinine (3.7X), and slight kidney dilatation of distal renal tubules and cellular and hyaline casts in the moribund animal in the 50 mg/kg/day group (euthanized on Day 55). These findings (in both the 14 day and 38 week monkey toxicity studies) were considered secondary to the moribund condition related to GI toxicity. The NOAEL in the 38 week toxicity study was 15 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 15 mg/kg/day was 39 μ g.h/mL which corresponds to ~0.7X the expected human exposure for a 50 mg QD dose.

Analyses of adverse events from the Renal Systems Organ Class in clinical studies do not suggest that DTG has an adverse effect on renal function. There was a low incidence of renal impairment or failure, and these events were more likely a consequence of underlying disease, co-morbid conditions and

concurrent drugs (e.g., tenofovir disoproxil fumarate), and were not thought to be related to DTG treatment.

Mild elevations of creatinine are expected for DTG. These are related to a likely benign effect on creatinine secretion with blockade of the OCT2 receptor, and do not progress on continued treatment with DTG. A higher incidence of dipstick proteinuria was noted in efavirenz controlled studies but not in a raltegravir controlled study. However, quantitative measures of proteinuria showed no difference between DTG and either efavirenz or raltegravir based combination antiretroviral therapy.

Bone marrow and lymph node effects: In the 14 day monkey study, hematologic changes included mild changes in reticulocyte counts (males given ≥ 300 mg/kg/day) and red cell counts (females given 1000 mg/kg/day) that were statistically but not biologically significant. In males given 300 mg/kg/day, mean reticulocyte counts were increased during Week 1 and were minimally decreased in the absence of an effect on red cell mass parameters during Week 2. In females given 1000 mg/kg/day, a mild transient decrease in the RBC count (0.90X control mean in Week 1 and 0.97X control mean in Week 2) was associated with minimal changes in reticulocyte counts that included increases in 2 of 3 females during Week 2. These hematologic changes were not associated with a change in bone marrow nucleated cell count. There was microscopic evidence of gelatinous bone marrow and atrophy of the white pulp in the spleen in monkeys given 1000 mg/kg/day, and a decrease in the paracortical lymphocytes of the submandibular and/or mesenteric lymph nodes in monkeys given ≥ 300 mg/kg/day. The NOAEL was 100 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 100 mg/kg/day was 190 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ which corresponds to $\sim 4\text{X}$ above the expected human exposure for a 50 mg QD dose.

The hematology changes in the 14 day study were associated with moribundity, but were also relatively mild (RBC count $\sim 0.91\text{X}$ in Week 1 and 0.88X in Week 4) and were associated with regenerative responses indicated by the increased reticulocyte counts in most animals. Importantly, these changes were not associated with changes in marrow total nucleated cell counts because the only decrease was observed in one male given 1000 mg/kg/day who had no change in red cell mass at any time point but a decrease in total WBC ($\sim 0.43\text{X}$) in Week 2 that associated with a neutrophilic leukocytosis and increased fibrinogen in that animal. The peripheral regenerative response (reticulocytosis), combined with the lack of an effect on total nucleated cell counts in animals with red cell mass effects indicate the absence of an effect on erythropoiesis in the 14 day study. The microscopic diagnoses in bone marrow (gelatinous bone marrow) identified in two females and one male were only associated with a decreased total nucleated cell count in the male. Furthermore, this effect was limited to a non-tolerated dose and was not observed in studies of longer duration.

| | |
|--|---|
| | <p>In the 4 week monkey study, decreased RBCs (0.91X) were observed in females given 100 mg/kg/day, with no correlating histopathology findings. The NOAEL was 50 mg/kg/day. Exposure (end of study, gender mean) at 50 mg/kg/day was 132 µg.h/mL which corresponds to ~2X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose. No treatment-related adverse effects on bone marrow and lymph nodes were observed in non-moribund animals in the 9 month monkey toxicity study at doses ≤50/30 mg/kg/day.</p> <p>No treatment-related adverse effects on bone marrow or lymph nodes were observed in rats in studies up to 26 weeks. In summary, the hematology changes observed in monkey toxicity studies are confined to those dose groups that had evidence of GI illness (including GI atrophy and hemorrhage), body weight loss and/or anorexia, and are secondary rather than direct effects of DTG. Bone marrow changes in the most affected animals are secondary to moribundity as well. The changes in the affected animals are consistent with inflammation, blood loss and protein/nutrient deficits caused by the gastrointestinal effects. There were no consistent hematology changes at doses below the NOAELs and there were no bone marrow effects in any animals, except those with gastrointestinal effects.</p> <p>A review of hematology laboratory data from clinical trials revealed no signal for bone marrow or lymph node toxicity caused by DTG.</p> |
| <p>4.3. Genotoxicity: - <i>In vitro</i> - <i>In vivo</i> (including an additional assessment of toxicokinetics)</p> | <p>DTG did not cause gene mutations or chromosomal damage in two definitive <i>in vitro</i> tests (bacterial mutation assay and mouse lymphoma L5178Y cell assay), or in an <i>in vivo</i> oral rat micronucleus test. Therefore, based on these data, DTG does not pose a genetic toxicity risk to humans.</p> |
| <p>4.4. Carcinogenicity: - Long-term studies - Short-term or medium-term studies - Additional studies</p> | <p>The carcinogenic potential of DTG was assessed in mice and rats following oral administration for 2 years. Based on recommendations from the FDA Executive Carcinogenicity Assessment Committee, the doses studied were 7.5, 25 or 500 mg/kg/day in CD-1 mice and 2, 10 or 50 mg/kg/day in Sprague Dawley rats, administered via oral gavage once daily in a vehicle of 0.5% HPMC and 0.1% Tween 80 (a water control group was also included). The high dose in each study was based on saturation of absorption and concern for GI effects over the course of 2 years. Dose spacing was based on AUC.</p> <p>DTG was not carcinogenic to mice at doses up to 500 mg/kg/day or rats at doses up to 50 mg/kg/day following oral administration for 104 consecutive weeks. In both species, DTG administration had no effect on survival, there were no treatment-related clinical signs, and there were no neoplastic or non-neoplastic findings attributed to DTG.</p> <p>The NOAEL for non-neoplastic findings after chronic oral administration was the high dose of 500 mg/kg/day for mice and 50 mg/kg/day for rats. When compared to the expected human</p> |

| | |
|--|--|
| | exposure for a 50 mg QD dose, the systemic exposures were ~20X higher for mice and ~17X higher for rats. |
|--|--|

4.5. Reproductive and early embryonic development toxicity:

- Effect on fertility and early embryonic development
- Embryotoxicity
- Prenatal and postnatal toxicity
- Studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and/or the long-term action is evaluated

Fertility and embryo-fetal development: There were no effects on fertility or early embryonic development in rats orally administered DTG at ≤ 1000 mg/kg/day in males or females. The NOAEL was 1000 mg/kg/day, which corresponds to $\sim 33X$ above the expected human exposure for a 50 mg QD, based on gender averaged mean exposures achieved in the 4 week rat toxicity study.

In a rat whole embryo culture study, no DTG effects were observed on visceral yolk sac size, embryo size, somite number, visceral yolk sac morphology or embryo morphology. No adverse effects on fetal development were observed in pregnant rats orally administered DTG at ≤ 1000 mg/kg/day. The NOAEL for maternal and fetal toxicity was 1000 mg/kg/day, which corresponds to $\sim 38X$ above the expected human exposure for a 50 mg QD dose.

In an embryofetal development study in rabbits, DTG was orally administered at 40, 200 or 1000 mg/kg/day to pregnant rabbits. Suppressed body weight gain (13.6% on gestation Day 19), decreased food consumption (up to 53%) and scant or no feces/urine associated with the decreased food consumption were noted in the 1000 mg/kg/day dams. The NOAEL was 200 mg/kg/day for maternal general toxicity ($\sim 0.27X$ the expected human exposure for a 50 mg QD dose) and 1000 mg/kg/day for maternal reproductive function and embryofetal development ($0.56X$ the expected human exposure for a 50 mg QD dose).

In summary, animal data does not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity when DTG is used in accordance with dosing information in the product label.

Pre- and postnatal development: In a pre- and post-natal development study, DTG was administered to female rats at doses of 5, 50 or 1000 mg/kg/day from Day 6 of gestation to Day 20 of lactation. Suppressed body weight gain and decreased food consumption were noted in dams (F_0) in the 1000 mg/kg/day group during the lactation period, which were associated with mild decreases in body weights in the offspring in the 1000 mg/kg/day group from pre-weaning until adolescence. There were no adverse effects on maternal pregnancy, parturition, lactation or offspring (F_1) survival, behavioural or reproductive function. The NOAEL for maternal reproductive function was 1000 mg/kg/day ($\sim 32X$ above the expected human exposure for a 50 mg QD dose based on exposures achieved in female rats in the 4 week toxicity study). Due to the decreased body weights of the offspring observed at higher doses, the NOAEL for pre- and post-natal development of the offspring (F_1) was 50 mg/kg/day. At this dose, the expected human exposure is $\sim 25X$ above a 50 mg QD dose (extrapolated from gender mean exposures achieved in

| | |
|---|--|
| | <p>the rat 14 day toxicity study). Based on the fact that effects on offspring body weights were noted at doses where maternal toxicity was observed, and the presence of considerable safety margins expected at the proposed clinical doses, there is minimal risk for adverse effects on post-natal development in offspring of mothers receiving DTG.</p> <p>DTG is excreted in the milk of lactating rats. Following oral administration (50 mg/kg) to lactating rats on Day 10 post-partum, total radiocarbon concentrations in milk were up to 2-fold greater than those in maternal blood. The metabolite profile of milk indicated that parent DTG represented more than 95% of the total radiocarbon, consistent with the findings in plasma from female rats in an earlier study. These data suggest that F₁ offspring in the pre- and post-natal toxicity study were exposed to the drug via the milk. Following oral administration of DTG (50 mg/kg) to pregnant rats on Day 18 post-conception, DTG-related material was found, by QWBA analysis, to be widely distributed to the fetuses over the 24 hour sampling period. These data indicate that DTG is able to cross the placental barrier.</p> <p>Juvenile Toxicity Studies: A juvenile toxicity study in rats was conducted with DTG at oral doses of 0.5, 2 or 75 mg/kg/day from Days 4 to 66 post-partum (pp). Two pre-weaning deaths were considered test article-related at 75 mg/kg/day. Over the pre-weaning treatment period (Days 4 to 21 pp), mean body weight gain was decreased (0.86X control mean gain) for males and females in the 75 mg/kg/day group and the decrease persisted throughout the entire study for females during the post-weaning period. There were no test article-related differences among the groups for the age at which offspring attained physical signs of sexual maturation (vaginal opening or balano-preputial skinfold separation). There were no changes considered related to DTG administration in stage-dependent evaluation of spermatogenesis. There were no test article-related effects on T-cell-dependent antibody response (TDAR) measured on Day 67, and no effects on lymphocyte subsets (T-cells, both CD4 and CD8 subsets, and B-cells) and CD4 or CD8 T-cell receptor Vβ usage in peripheral blood. Therefore, the NOAEL in juvenile rats was 2 mg/kg/day (Day 32 pp gender mean AUC₀₋₂₄ = 90 μg.h/mL and C_{max} = 7.6 μg/mL).</p> |
| <p>4.6. Local tolerability</p> | <p>Local tolerance studies have been performed for worker health and safety purposes. In vitro, DTG is slightly/mildly irritating to skin and ocular model systems. There was no indication of contact sensitization in a mouse local lymph node assay when DTG was administered topically.</p> |
| <p>4.7. Additional toxicity studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antigenicity (antibody production) - Immunotoxicity - Investigation of mechanisms of action - Drug dependence - Toxicity of metabolites | <p>Immunotoxicity assessment in adults: Because the intended patient population is HIV-infected patients, a T-cell-dependent antibody response (TDAR) study was conducted in rats to evaluate immunotoxicity potential. Oral administration of DTG at doses up to 1000 mg/kg/day for 1 month had no effect on</p> |

- Toxicity of impurities
- Other

keyhole limpet hemocyanin (KLH) antibody titers in rats, thereby demonstrating no immunosuppressive effect of DTG on a TDAR (exposure ~33X above the expected human exposure for a 50 mg QD dose based on exposures achieved in the rat 4 week toxicity study). Furthermore, there were no signs of immunotoxicity from general toxicology study findings or clinical safety data. Therefore, there is a negligible risk of immunotoxicity potential to adult patient populations treated with DTG.

Immunotoxicity assessment in juveniles: A concern for immunotoxicity potential was theorized for juveniles based on a publication demonstrating that two HIV integrase inhibitor compounds (p8 [5CITEP] and p10 [L-708,906]) have activity on recombination activating gene (RAG1/2) and therefore may affect T- and B-cell repertoire development. To address the potential effects of DTG on RAG1/2, immunotoxicity endpoints (TDAR, immunophenotyping and TCRV β usage) were added to the definitive rat juvenile toxicity study. There were no test article-related effects on immunologic competence as measured by TDAR, and no effects on lymphocyte subset counts (T-cells, both CD4 and CD8 subsets, and B-cells) and CD4 or CD8 T-cell receptor V β usage in peripheral blood. Histopathology of immunologic organs (spleen, thymus, lymph nodes) and hematology evaluation revealed no effects. The NOAEL for immunotoxicity endpoints was 75 mg/kg/day. These results provided a robust nonclinical assessment of potential developmental immunotoxicologic effects and suggest no unusual drug-specific risk of developmental immunotoxicity in juvenile animals.

Phototoxicity: In the absorption spectrum for DTG, the main peak in the UVA/UVB region is at 258 nm (outside the range of concern), and there are minor peaks at 309, 321 and 335 nm, with a tail extension to 395 nm. A whole body autoradiography (WBA) study in pigmented rats following a single oral administration of [14 C]-DTG (sodium salt) demonstrated wide tissue distribution of drug-related material without significant retention in skin or eyes.

In the Neutral Red Uptake assay using Balb/c 3T3 fibroblasts, DTG was phototoxic when tested up to the limit of solubility in primary vehicle (7.93 mg/mL, the maximum dose formulated in DMSO). However, in an in vivo study using Long-Evans pigmented rats, DTG showed no evidence of cutaneous phototoxicity at doses up to 1000 mg/kg/day for 3 days. No drug-related toxicity has been identified in the eye or skin during repeat dose oral toxicity studies of up to 6 months in the Sprague Dawley rat or 38 weeks in the cynomolgus monkey. Potential toxic effects on the eye and skin were assessed during these studies by ophthalmoscopy, macroscopic and microscopic examination. The Sponsor has conducted an extensive review of the clinical safety data and concluded that DTG is not phototoxic

in human patients taking therapeutic doses for extended durations. The extent of exposure of DTG in the combined key Phase IIb and Phase III clinical studies is equal to approximately 1595.9 patient years. Out of a database of 1572 subjects (ISS safety population), only 2 subjects (82 and 55), both from the USA and both from Phase IIb Study ING112276, SPRING-1 who received DTG, reported photosensitivity as an adverse reaction. Both of the affected subjects were white males and the reactions were not thought related to DTG, which was continued in both cases. The time to onset of 688 days or 107 makes a relationship to DTG unlikely, especially as the sites were in areas that would have had exposure to sunlight. There were no reports of photosensitivity from any subjects treated with DTG in the Phase III program. Therefore, there is minimal risk for phototoxicity from oral treatment with DTG.

Impurities and excipients: For DTG there are no specified impurities in the proposed Drug Substance Specification that exceed the 0.15% w/w ICH qualification threshold.

An assessment of the route of synthesis for dolutegravir has been conducted to determine whether any impurities might be present in final drug product which are known or suspected DNA-reactive mutagens. Clinically, where dolutegravir will be administered in tablets up to 100 mg/day, there are no impurities of mutagenic concern present at a level that would exceed the threshold of toxicological concern (TTC) as defined by the CHMP guidelines on the limits of genotoxic impurities (i.e., >1.5 µg/day [EMA CHMP/SWP/5199/02]).

5. Conclusions on non-clinical study

Nonclinical studies have demonstrated that dolutegravir has low nanomolar activity against wild type HIV-1 in a variety of cells lines, regardless of subtype, and is additive or synergistic when assayed in combination with other antiretroviral agents. Passage of various HIV-1 strains and subtypes led to isolation of mutations with fold-change increases in IC₅₀ of 3.1 (E92Q), 3.2 (G193E), and ≤4.1 (S153Y or S153F). Comparative susceptibilities to dolutegravir and RAL were obtained from 60 RAL-resistant site directed HIV-1 mutants and 6 site directed HIV-2 mutants. Dolutegravir retained activity against a vast majority of these mutants. Additionally, susceptibilities to dolutegravir and RAL were determined for over 700 RAL-resistant clinical isolates, with dolutegravir retaining activity (<10 FC) against >90% of them. To obtain a better understanding of INI dissociation kinetics and assist in understanding dolutegravir's distinct resistance profile and resistance mechanisms, the dissociation of dolutegravir, RAL, and EVG from wild type and mutant IN proteins complexed with DNA was investigated. Dolutegravir demonstrated overall substantially slower dissociation from IN-DNA complexes tested, including those with single and double residue IN substitutions.

Secondary and safety pharmacology: DTG was generally inactive against a panel of enzymes, receptors, ion channels,

transporters, and functional tissue assays and is unlikely to have any significant off-target pharmacological activity. There were no findings from safety pharmacology studies that would indicate an unacceptable risk for oral administration of dolutegravir to patients in accordance with the proposed indication.

Pharmacokinetics: The nonclinical pharmacokinetics of dolutegravir were similar across the primary species (mouse, rat and monkey) used for safety pharmacological and toxicological evaluation. In each species, plasma clearance was low, relative to liver plasma flow. The nonclinical protein binding of dolutegravir across species was high (>99%) and not different from the in vitro and ex vivo assessment in human plasma. Absorption was rapid and extensive from solution but was limited by solubility from suspensions and tablet formulations. The increase in exposure to dolutegravir generally was less than proportional to the increase in dose in toxicological evaluations. The absorbed dose was extensively metabolized in each species, with dolutegravir the predominant drug-related component in plasma which is also consistent with observations in humans. DTG was highly permeable and widely distributed to tissues of the rat, including crossing the placental barrier and secretion into milk of nursing rats. After an oral dose, dolutegravir was extensively metabolized, secreted in bile and eliminated in feces. The major metabolites were an ether glucuronide and a product of oxidation which was converted to an N-dealkylated product. In humans, the biotransformation of dolutegravir was mediated predominantly by UGT1A1 with CYP3A4 contributing to a lesser extent. No disproportionate human metabolites were observed and the selection of the species for toxicity testing was validated. DTG demonstrated weak or no induction potential and inhibition potential of UGT (UGT1A1 and 2B7) or CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4) enzymes following in vitro incubations. Dolutegravir was a substrate for efflux transporters (P-gp and BCRP) but due to its high permeability, absorption is not expected to be affected by efflux transporter inhibitors. In the clinic dolutegravir inhibited the renal transporter OCT2 as determined by an increase in exposure of co-administered metformin, but no notable inhibition of other transporters was observed. Dolutegravir is contraindicated for co-administration with the OCT2 substrate dofetilide because of the potential for toxicity due to higher exposure. Other than sensitive OCT2 substrates with narrow therapeutic ranges, inhibition of metabolism or transporters of co-administered drugs by these aforementioned mechanisms is not expected.

Toxicology: The primary finding from repeat dose toxicity studies with DTG up to 26 weeks in rats and 38 weeks in monkeys was GI toxicity. In monkeys, the most sensitive species, GI toxicity was characterized primarily by vomiting, diarrhea and associated mortality as well as gastrointestinal lesions, and by gastric lesions in the rat. In both species, these

effects were observed at progressively lower doses with increased study duration. The GI toxicity is believed to be the result of local drug administration at the mucosal surface of the gut following oral dosing, rather than systemic toxicity. The fact that affected animals had comparable exposures to animals at dose levels which were not affected is supportive of the conclusion that the GI toxicity is due to the larger local exposure in the GI tract in those dose groups. Therefore, mg/kg or mg/m² metrics are appropriate determinates of safety cover for this toxicity because it is not based on systemic exposure. The NOAEL for the 38 week monkey toxicity study (15 mg/kg/day) is 15X and 7.5X the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human) and 5X the human mg/m² equivalent dose for a 50 mg QD dose. GI toxicity in animals did not translate to an increased risk for clinical adverse events at DTG doses of 50 mg QD.

DTG was not genotoxic in a battery of in vitro tests and an in vivo rat micronucleus assay and was not carcinogenic in 2 year rat and mouse carcinogenicity studies.

Dolutegravir had no effects on male or female fertility in rats and no effect on embryofetal development in pregnant rats or rabbits. Animal data does not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity when used in accordance with dosing information in the product label.

Dolutegravir administration resulted in suppressed body weight gain and decreased food consumption in a pre- and postnatal development study in rat dams (F0) receiving 1000 mg/kg/day. Decreased body weights were noted in the subsequent generation (F1) in the 1000 mg/kg group from pre-weaning until adolescence. The NOAEL for maternal general toxicity (F0) and pre- and postnatal development of the offspring (F1) was 50 mg/kg/day due to the decreased body weights of the offspring (~25X above the expected human exposure for a 50 mg QD), extrapolated from gender mean exposures achieved in the rat 14 day toxicity study). Based on the fact that effects on offspring body weights were noted at doses where maternal toxicity was observed, and the presence of considerable exposure margins expected at the proposed clinical doses, there is minimal risk for adverse effects on postnatal development in offspring of mothers receiving dolutegravir.

In a juvenile toxicity study in rats dolutegravir administration resulted in two preweanling deaths at 75 mg/kg/day. Over the preweaning treatment period, mean body weight gain was decreased in this group and the decrease persisted throughout the entire study for females during the postweaning period. There were no test article-related differences among the groups for the age at which offspring attained physical signs of sexual maturation (vaginal opening or balano-preputial skinfold separation) and no treatment related changes in stage-dependent evaluation of spermatogenesis. There were no new target organs

identified in juveniles compared to adults and the NOAEL in juvenile rats was 2 mg/kg/day. This study supports the clinical use of dolutegravir in pediatric populations.

DTG was not immunotoxic, as assessed by TDAR, in adult rats at doses ≤ 1000 mg/kg/day. In juvenile rats, there were no test article-related effects on TDAR, and no effects on lymphocyte subsets (T cells, both CD4 and CD8 subsets, and B cells) and CD4 or CD8 T cell receptor V β usage in peripheral blood. The safety of dolutegravir has been established in a comprehensive programme of nonclinical studies and during extensive clinical usage. The principal treatment-related effect of DTG was GI toxicity observed in repeat dose toxicity studies in rats and monkeys. In general, the systemic exposures at the NOAEL in animal toxicity studies are approximately at parity than the expected clinical exposures. No data have been generated and no nonclinical information has come to light over the last five years that would alter the initial conclusions regarding the safety of dolutegravir based on nonclinical data, or the benefit-risk evaluation for dolutegravir tablets when prescribed under the recommended therapeutic dosage regimen.

The safety of dolutegravir has been established in a comprehensive programme of nonclinical studies and during extensive clinical usage. The principal treatment-related effect of DTG was GI toxicity observed in repeat dose toxicity studies in rats and monkeys. Data from these nonclinical studies support the clinical use of DTG for the treatment of HIV-1 in accordance with the proposed dose regimen.

Applicant (Marketing Authorization Holder)



Signature

Baptiste Rousseau
Project Manager, Regulatory Affairs
ViiV Healthcare

18 January 2024



Звіт про доклінічні дослідження

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Тівікей |
| 1.1. Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) |
| 1.2. Проведені дослідження | <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати |
| 2. Фармакологія | |
| 2.1. Первинна фармакодинаміка | <p>Для визначення механізму дії, протівірусної активності та потенціалу розвитку резистентності до препарату внаслідок мутацій було проведено низку вірусологічних досліджень <i>in vitro</i>. Відповідно до ICH M4S Q&A (R4) резюме цих досліджень представлено в розділі клінічної вірусології. Однак для зручності рецензента нижче також наводиться коротке резюме основних результатів цих досліджень:</p> <p>Механізм дії: Інтеграція вірусної ДНК в хромосому інфікованих клітин хазяїна є важливим кроком у циклі реплікації ВІЛ та полегшується вірусним білком інтегразою. Інтеграція потребує двох послідовних етапів, які залежать від металів, в циклі вірусної реплікації: 3'-процесинг і перенос ланцюга. Вірусна кДНК ініціюється для інтеграції в цитоплазму за допомогою опосередкованого інтегразою тримінгу 3'-кінця вірусної кДНК. Інтеграза залишається зв'язаною з кінцями вірусної кДНК в передінтеграційних комплексах (ПІК). Після ядерної транслокації ПІК, інтеграза каталізує вставку кінців вірусної кДНК в хромосоми хазяїна. Долутегравір пригнічує ВІЛ-інтегразу, зв'язуючись з активним центром ферменту інтегрази та блокуючи етап інтеграції ретровірусної ДНК, який є основним для циклу реплікації ВІЛ.</p> <p>Протівірусна активність <i>in vitro</i> та потенційна резистентність: DTG має низьку активність (нМ) проти ВІЛ-1 дикого типу і ВІЛ-2 у різних клітинних лініях, незалежно від підтипу. DTG має незначну активність проти вірусів, не пов'язаних із ВІЛ, демонструючи найвищу протівірусну активність проти ВГС. У присутності сироватки крові людини спостерігається збільшення концентрації DTG приблизно у 75 разів, що блокує клітинні функції наполовину (IC₅₀). Під час аналізу було зроблено висновок про те, що DTG має адитивну або синергічну дію у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами.</p> <p>Протягом 112-денного пасажу штаму ВІЛ-1 ПІВ у присутності DTG були виявлені віруси з максимальним збільшенням у 4,1 раза кількості мутацій при IC₅₀ препарату та з замінами у позиціях гена S153Y або S153F у поліморфних сайтах інтегрази. Пасаж штаму NL432 ВІЛ-1 дикого типу в присутності 6,4 нМ DTG призводив до селекції заміни E92Q (KI=3,1) та G193E (KI=3,2) в області інтегрази станом на День 56. Пасаж штаму NL432 ВІЛ-1 з RAL-резистентними мутаціями</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Q148H, Q148K або Q148R призводив до селекції додаткових мутацій та збільшення KI DTG. Пасаж підтипів В та А/Г ВІЛ-1 у клітинах TZM-bl призводив до селекції мутацій G118R (KI=10) and R263K (KI=1,5) у гені інтегрази.</p> <p>Результати щодо порівняльної чутливості до DTG і RAL були отримані з використанням 60 ВІЛ-1 мутантних ізолятів, резистентних до RAL, і 6 ВІЛ-2 мутантних сайт-спрямованих ізолятів. DTG зберіг активність проти переважної більшості цих мутантів. Крім того, чутливість до DTG і RAL визначалася для більш ніж 700 RAL-резистентних клінічних ізолятів з активністю, що зберігається до DTG (KI<10) у >90 % з них.</p> <p>Для кращого розуміння кінетики дисоціації INI була вивчена дисоціація DTG, RAL та EVG з білків дикого типу та мутантних білків інтегрази, зв'язаної з ДНК. DTG продемонстрував повільнішу дисоціацію з усіх досліджуваних комплексів ІН-ДНК, включно з комплексами з одним та двома заміщеннями залишків інтегрази.</p> |
| <p>2.2. Вторинна фармакодинаміка</p> | <p>DTG (у концентраціях до 10 мкМ) досліджували в умовах in vitro щодо різних білків, зокрема 16 ферментних аналізів та 65 ділянок зв'язування з фізіологічними рецепторами та іонними каналами. DTG при концентрації 10 мкМ не суттєво впливав (визначається як $\geq 50\%$) у 80 з 81 in-vitro аналізів. Єдиним ефектом інгібування вище 50 % було інгібування на 64% зв'язування з рецептором меланокортину (MC4). Інгібування при концентрації 10 мкМ приблизно в 100 разів вище за клінічний показник C_{max} вільного незв'язаного DTG при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д [$C_{max} = 3,7$ мкг/мл ($\sim 8,8$ мкМ)], DTG зв'язується з білками на $\sim 99\%$, тобто, концентрація вільного незв'язаного DTG становить 0,037 мкг/мл (0,088 мкМ). У додатковому дослідженні, проведеному для оцінки здатності долутегравіру зв'язувати рецептори меланокортину MC1, MC3, MC4 та MC5, були отримані подібні результати зі значеннями IC_{50} в діапазоні від 5,31 до 56,1 мкМ з усіма межами експозиції >60 разів.</p> <p>У дослідженнях токсичності DTG або клінічних дослідженнях DTG не було отримано даних щодо агонізму чи антагонізму щодо рецептора MC4R. Значного впливу на масу тіла у здорових або ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували DTG, досі не спостерігалось. Ці дані разом вказують на відсутність явної біологічної активності щодо рецепторів меланокортину.</p> |
| <p>2.3. Фармакологічні дослідження безпеки</p> | <p>Нейроповедінкова та легенева безпека: Жодних пов'язаних з лікуванням поведінкових або виражених фармакологічних ефектів не відзначалося у самців шурів, що знаходилися у свідомості, при введенні препарату в дозах ≤ 500 мг/кг (була досліджена найвища доза). У 14-денному дослідженні токсичності (87,1 мкг/мл), проведеному на шурах, ґрунтуючись на екстраполяції даних з Дня 1 впливу, було зроблено висновок про те, що системна експозиція препарату в дозі 500 мг/кг перевищує в ~ 24 рази очікувану експозицію у людини при C_{max} долутегравіру, що вводиться в дозі 50 мг 1 р/д, відповідно.</p> <p>Пероральні разові дози DTG ≤ 500 мг/кг не впливали на функціональні параметри респіраторного тракту у самців шурів протягом усього моніторингу, тривалість якого склала 6 годин після дозування. У 14-денному дослідженні токсичності (1360 мкг.год/мл), проведеному на шурах, ґрунтуючись на екстраполяції даних з Дня 1 впливу, було зроблено висновок про те, що системна експозиція препарату в дозі</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>500 мг/кг перевищує в ~25 разів очікувану експозицію у людини при AUC_{0-24} DTG, що вводиться в дозі 50 мг 1 р/д (53,6 мкг.год/мл).</p> <p>Безпека застосування лікарського засобу для серцево-судинної системи: У самців макак DTG, що вводиться перорально в разових дозах до 1000 мг/кг ($C_{max} = 20,1$ мкг/мл, $AUC_{0-24} = 259$ мкг.год/мл), не впливав на показники артеріального тиску, частоту серцевого ритму або електрокардіографічні (ЕКГ) параметри під час проведення моніторингу протягом 24 годин після введення препарату при C_{max} яка була в ~5 разів вище за очікувану у людини C_{max} DTG, що вводиться в дозі 50 мг 1 р/д. Крім того, препарат не чинив жодного впливу, пов'язаного з лікуванням, на параметри ЕКГ, виміряні під час проведення досліджень токсичної дії препарату при багаторазовому введенні макакам у дозах ≤ 1000 мг/кг/добу протягом 38 тижнів.</p> <p>Було вивчено вплив серії концентрацій DTG ($\leq 8,38$ мкг/мл) на слідовий струм у каналах, що кодуються геном калієвих каналів людини (hERG). Показник IC_{50} не може бути визначений, оскільки при максимальній концентрації 20 мкМ відбувається пригнічення слідового струму в hERG каналах лише на 16,1 %. Концентрація препарату, що вводиться у високій дозі (20 мкМ або 8,4 мкг/мл), була приблизно у 227 разів вище C_{max} не зв'язаного з білками плазми крові препарату, яка була отримана на тлі введення долутегравіру у дозі 50 мг 1 р/д (зважаючи на те, що препарат на 99 % зв'язується з білками, концентрація становила 0,037 мкг/мл при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д).</p> <p>У фармакологічних дослідженнях безпечності не було даних, що вказували на неприйнятний ризик перорального введення DTG пацієнтам відповідно до запропонованого показання. Крім того, надтерапевтична клінічна доза DTG (250 мг у вигляді суспензії, за якої досягається дія в ~3 рази вище, ніж при дозі 50 мг 1 р/д), добре переносилася і не впливала на реполяризацію шлуночків серця.</p> |
| <p>2.4. Фармакодинамічні взаємодії</p> | <p>Низку in-vitro досліджень було проведено з DTG у комбінації зі схваленими препаратами всіх класів анти-ВІЛ-терапії (наприклад, нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази [ЗТ], нуклеозидні інгібітори ЗТ та інгібітори протеази), і було показано, що препарат у всіх випадках має адитивну або синергічну дію. Результати цих досліджень розглядаються у межах обговорення результатів, отриманих у вірусологічних дослідженнях.</p> |
| <p>3. Фармакокінетика</p> | |
| <p>3.1. Аналітичні методика та звіти щодо їх валідації</p> | <p>У дослідженнях фармакокінетики та токсичності концентрації DTG в плазмі крові вимірювали після осадження білків методами хіральної або ахіральної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (РХ/МС/МС). Для досліджень токсичності та клінічних досліджень хіральні та ахіральні методи, використані для аналізу, були повністю валідовані у межах кожного діапазону калібрування. Усі методи та граничні значення кількісного визначення відповідали вимогам щодо специфічності та чутливості, щоб підтвердити фармакокінетичні аналізи DTG.</p> <p>У дослідженнях, у яких використовували [^{14}C]-DTG, визначення радіоактивності біологічних зразків in vitro або in vivo проводили прямим методом рідинного сцинтиляційного визначення (LSC) або</p> |

| | |
|---------------------------------|--|
| | <p>методом LSC після спалювання зразка. Для аналізу об'ємної радіоактивності в тканинах використовували кількісну ауторадіографію всього тіла. Профілювання та ідентифікацію метаболітів DTG проводили за допомогою РХ-МС^п. Методи ядерного магнітного резонансу (ЯМР) використовувалися для підтвердження структур, не підтверджених мас-спектрометричними методами.</p> |
| <p>3.2. Всмоктування</p> | <p>Доклінічна фармакокінетика DTG характеризується низьким плазмовим кліренсом та низьким обсягом розподілу. Препарат швидко абсорбувався з високою біодоступністю при пероральному застосуванні у вигляді розчину. У дослідженнях за повторних пероральних введень системна експозиція DTG обмежувалася розчиненням або розчинністю, що призводило до підвищення, яке було меншим, ніж пропорційно збільшенню дози.</p> <p>З однократною дозою: Після одноразового внутрішньовенного введення DTG продемонстрував низький плазмовий кліренс (<15 % печінкового потоку плазми) у щура, собаки та макаки. Низький обсяг розподілу в рівноважному стані відображає обмежене сильне зв'язування з білками препарату. Кінцевий період напіввиведення у щурів, собак та макак становив 5,2–6,2 години.</p> <p>У щурів та макак всмоктування DTG натще з перорального розчину відбувалося швидко, пікові концентрації в плазмі досягалися протягом 2 годин з високою пероральною біодоступністю (76–87 %). При введенні DTG у вигляді суспензії збільшення системної експозиції (C_{\max} та AUC_{0-t}) було менш ніж пропорційне збільшенню дози. Пероральна біодоступність DTG із суспензії була нижчою (діапазон біодоступності від 25 % до 52 %), що дозволяє припустити, що всмоктування обмежене швидкістю розчинення або розчинністю. Введення DTG з їжею у щурів знижувало експозицію, водночас у людей вплив їжі на експозицію не має клінічної значущості.</p> <p>Токсикокінетика при введенні повторних доз: Токсикокінетика при введенні повторних доз DTG оцінювалася в межах досліджень загальної токсичності, репродуктивної токсичності та токсичної дії препарату на нестатевозрілих тварин.</p> <p>Під час проведення досліджень токсичності після повторного перорального введення препарату мишам, невагітним щурам, кроликам та макакам збільшення системної дії (C_{\max} та AUC_{0-24}) DTG було меншим, ніж пропорційним збільшенню дози. Відмінностей (більш ніж у 2 рази) у системному впливі препарату між одноразовим та багаторазовим введенням, незалежно від статусу вагітності чи статі тварин, як правило, не спостерігалось.</p> <p>Більший системний вплив DTG спостерігався у потомства щурів до відлучення (День 13 після пологів) у порівнянні з нестатевозрілими щурами у День 32 після пологів. Оскільки DTG переважно метаболізується уридин-глюкуронозилтрансферазою (UGT) в організмі щурів, ця відмінність відображає ранню диференціальну експресію UGT в організмі щурів. У нестатевозрілих щурів не спостерігалось явних статевих відмінностей (більш ніж у 2 рази) у системному впливі.</p> |
| <p>3.3. Розподіл</p> | <p>DTG має високу пасивну мембранну проникність, високу зв'язувальну здатність з білками та широкий розподіл. У щурів DTG проникає</p> |

| | |
|-------------------------------|--|
| | <p>через плацентарний бар'єр та виділяється у молоко під час фази лактації.</p> <p>Зв'язування з білками та зв'язок з форменими елементами крові: Зв'язування DTG з білками <i>in vitro</i> було високим ($\geq 99\%$) у всіх досліджуваних видів (щурів, макак та людей) і подібним до оцінки <i>ex vivo</i> ($>99\%$) у плазмі здорових людей. Зв'язок матеріалів, пов'язаних із DTG, з клітинними компонентами крові був мінімальний.</p> <p>Ефлюксий транспорт та проникність клітинної оболонки: <i>In vitro</i> DTG був субстратом для ефлюксий транспортерів р-глікопротеїну (P-gp) у людини та білка резистентності раку молочної залози (BCRP) у людини. Було встановлено, що DTG має високу пасивну мембранну проникність (333 нм/с при рН 7,4). Абсорбційна проникність мембран також була високою при імітації кишкового соку натще (FaSSIF) при рН 7,4 та рН 5,5 (при $P_{7,4[abc]}$ становила 253 нм/с, а при $P_{5,5[abc]}$ — 265 нм/с, відповідно). На підставі визначення розчинності та проникності DTG натрію належить до препарату класу 2 згідно з Біофармацевтичною системою класифікації (BCS).</p> <p>Розподіл у тканинах: Після введення пероральної разової дози [^{14}C]-DTG спостерігався широкий, але не сильний розподіл радіоактивності за аналогічною схемою у самців частково пігментованих капюшонних щурів Лістера та вагітних щурів лінії Спрег-Доулі. Радіоактивність у тканинах зазвичай досягала максимуму через 4–6 годин після введення дози з концентраціями, зазвичай, меншими, ніж у крові. Концентрація радіоактивності в головному мозку була низькою ($\sim 2\%$ від концентрації радіоактивного вуглецю в крові) частково через обмежене зв'язування з білками. Через 28 днів після введення спостерігалися вимірювані концентрації радіоактивності, пов'язані тільки з кістковою тканиною та пігментованою шкірою. Радіоактивність була пов'язана з меланіном в увеальному тракті, що знижує занепокоєння щодо фототоксичності. DTG проникає через плацентарний бар'єр, але, як виявилось, не чинить небажаного впливу на розвиток плода. Радіоактивність швидко врівноважувалася в тканинах плода, причому співвідношення тканин плода до крові плода зазвичай вище, ніж відповідне співвідношення материнських тканин до крові. Концентрації DTG у кістковому мозку плода перевищували концентрації у крові плода.</p> <p>У щурів під час фази лактації через 10 днів після пологів радіоактивність була виявлена в молоці в концентраціях, що зазвичай перевищують концентрацію в крові, причому незмінений DTG становив більшу частину (від 97% до 83%) пов'язаного з препаратом матеріалу. Ці результати свідчать про вплив DTG у потомства до відлучення через лактацію у дослідженні пре- та постнатального розвитку.</p> |
| <p>3.4. Метаболізм</p> | <p>Переважаючим циркулюючим компонентом у видів тварин та у людей є незмінений DTG; не було виявлено метаболітів плазми крові людини, що становлять $>10\%$ усього пов'язаного з препаратом матеріалу — пороговий рівень є предметом для подальшого розгляду у видів тварин за Настановами ICH M3 (R2). Основним шляхом метаболізму кожного виду тварин і людини була реакція кон'югації з утворенням ефіру глюкуроніду (M3). Метаболізм препарату у тварин,</p> |

які використовуються для токсикологічних досліджень, має значення для оцінки безпеки DTG для застосування у людини.

Біотрансформація в умовах in vitro: Метаболічний оборот DTG in vitro був низьким (<10%), що вказує на низький внутрішній кліренс, що відповідає низькому плазмовому кліренсу. Основною біотрансформацією, загальною для всіх видів, була глюкуронізація з утворенням ефіру глюкуроніду (M3), що також спостерігалось в умовах in vivo. Інші поширені продукти метаболізму включали кон'югат глюкози (M2) та N-деалкілований продукт (M1). Утворення кон'югату з глутатіоном або цистеїном внаслідок окисного дефторування та мікросомального зв'язування з мікросомами печінки щурів, макак та людини свідчить про утворення електрофільного метаболічного проміжного продукту внаслідок біоактивації in vitro. Однак in vivo у мишей, щурів, макак та людей ці продукти метаболізму становили лише невелику частину метаболічного кліренсу.

Після інкубації DTG з кріоконсервованими гепатоцитами щура, собаки, макаки та людини in vitro не відбулося помітного метаболічного перетворення DTG у будь-який з його можливих стереоізомерів.

В умовах in vivo: Після всмоктування [¹⁴C]-DTG, умовах in vivo відбувався його інтенсивний метаболізм у самців та самиць мишей, щурів та макак. Метаболічні профілі у видів тварин були схожі за кількісними параметрами до профілів у людей, з достатнім охопленням циркулюючих людських метаболітів принаймні в одного виду тварин.

Метаболічний профіль у плазмі: DTG був переважним компонентом у плазмі крові мишей, щурів, макак та людей з глюкуронідом як основним метаболітом. Метаболіти не були присутні у плазмі при концентраціях, що перевищують 10% від вихідного матеріалу або пов'язаного з препаратом матеріалу. У людей метаболічний профіль DTG у плазмі крові у рівноважному стані був аналогічний до метаболічного профілю одноразової дози, що вказує на те, що дані, отримані після введення одноразової дози, є достатнім прогностичним фактором профілю у рівноважному стані. З огляду на кінетику DTG у тварин, системна експозиція DTG та циркулюючі метаболіти, виявлені у доклінічних дослідженнях метаболізму, достатньою мірою відображає вплив у дослідженнях токсичності. Жодних непропорційних метаболітів у людини зазначено не було.

Біотрансформація: Переважним продуктом біотрансформації у мишей, щурів та людей був ефір глюкуроніду (M3). У макак метаболіт глюкуроніду утворювався приблизно у рівних пропорціях з кон'югатом глюкози (M2). Ці кон'юговані метаболіти, M2 та M3, не є фармакологічно активними, оскільки вони порушують здатність двометалічного зв'язування карбамоїл-піридонового мотиву DTG, тим самим повністю скасовуючи будь-яку противірусну активність, що виникає внаслідок зв'язування активного центру з ферментом інтегрази. Хоча ці кон'югати були основними компонентами пов'язаного з препаратом матеріалу у жовчі видів тварин, вони не спостерігалися у калі тварин або людей. Отже, ці кон'югати DTG,

| | |
|--|---|
| | <p>імовірно, декон'югуються у кишківнику ферментами господаря або бактерій після секреції у жовчі для перетворення DTG. У тварин метаболіти калу не піддавалися кількісному визначенню, але у зразках калу людини продукт N-деалкілування (M1) та продукт окисного дефторування з додаванням цистеїну (M13) піддавався кількісному визначенню на рівні менше ніж 2% дози.</p> <p>DTG становив дуже невелику відсоткову частку пов'язаного з препаратом матеріалу у сечі ($\leq 0,7\%$) та жовчі ($\leq 0,3\%$) у мишей, шурів та макак або у сечі людей. Основними компонентами сечі шурів, представленими меншою мірою в сечі мишей та макак, були продукти окислення на бензиловому вуглеці (M7) та його гідролізу до продукту N-деалкілування (M1). Ці компоненти також становили помітні продукти у сечі людини. Після супутнього застосування DTG та ефавірензу (схваленого ННЗТ) здоровими добровольцями було відзначено збільшення глюкуроніду DTG (M3) у порівнянні з метаболічним профілем DTG, який застосовувався у монотерапії.</p> <p>У мишей, шурів, макак та людей спостерігалось окисне дефторування з додаванням глутатіону або цистеїну, що вказує на утворення електрофільного проміжного продукту ареноксида. Крім мишей, ці продукти становили невелику частку у загальному кліренсі.</p> <p>Після повторного перорального введення DTG протягом 10 днів самцям і самицям нестатевозрілих шурів або здоровим добровольцям не було виявлено жодних ознак метаболічного перетворення DTG <i>in vivo</i> у будь-який з його стереоізомерів. Помітних якісних відмінностей у метаболічному профілі між самцями та самицями тварин не спостерігалось.</p> |
| <p>3.5. Виведення</p> | <p>Екскреція радіоактивності з калом складалася переважно з незміненого DTG та була переважним шляхом виведення введеної радіоактивності у всіх видів. Після перорального введення [^{14}C]-DTG екскреція радіоактивності з сечею у людей була вищою (приблизно 32%), ніж у тварин ($\leq 6\%$), що узгоджується з гіпотезою про більш високий поріг молекулярної маси для секреції з жовчю у людей.</p> <p>Екскреція введеної радіоактивності була практично повною у всіх видів та виводилася у тварин швидше, ніж у людей, що узгоджується з більш тривалим періодом напіввиведення та часом транзиту через шлунково-кишковий тракт у людей. Місце розташування радіоактивної мітки було метаболічно стабільним, при цьому не було помітної секвестрації або ковалентного зв'язування DTG з плазмою або екскрементами. Виведення з жовчю у тварин становило більшу частину поглиненої дози та було переважним шляхом виведення глюкуроніду DTG. Отже, кон'югати DTG декон'югуються в кишківнику після секреції з жовчю, що забезпечує доступність DTG для ентерогепатичної циркуляції.</p> |
| <p>3.6. Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p> | <p>Спеціальних доклінічних досліджень не проводилося для оцінки можливих взаємодій між лікарськими засобами, які можуть одночасно застосовуватися з DTG. Однак було проведено низку досліджень <i>in vitro</i> для оцінки механізмів та можливої взаємодії між лікарськими засобами та DTG, та, за винятком чутливих субстратів транспортера органічних катіонів (OCT)2 (наприклад, дофетилід, пілсікаїнід), долутегравір має низьку здатність спричинити взаємодії з іншими лікарськими засобами на підставі результатів <i>in vitro</i>. DTG є</p> |

субстратом P-gp та BCRP, але інгібування цих транспортерів навряд чи вплине на абсорбцію долутегравіру клінічно значною мірою.

Можливий вплив інших лікарських засобів на DTG при одночасному застосуванні: В умовах *in vitro* та *in vivo* DTG переважно метаболізується ізоферментом UGT1A1, при цьому значну участь у його метаболізмі відіграє ізофермент цитохрому P450 (CYP)3A4. Ізоферменти UGT1A3 та 1A9 є незначними шляхами глюкуронізації. Тому препарати, які є сильними індукторами ізоферментів UGT1A1 або CYP3A4 можуть знижувати концентрації DTG в плазмі крові. Хоча, лікарські засоби, які інгібують ізоферменти UGT1A1 і CYP3A4, можуть підвищувати концентрації DTG в плазмі крові, але за результатами клінічного дослідження лікарської взаємодії з атазанавіром, потужним інгібітором ізоферментів UGT1A1 і CYP3A4, не очікується, що будь-які підвищення концентрацій DTG будуть клінічно значущими. Хоча DTG є субстратом для ефлюкських транспортерів, жодного значного впливу на фармакокінетику DTG не спостерігалось у людини після одночасного застосування препарату з лопінавіром/ритонавіром, інгібіторами ефлюкських транспортерів P-gp та BCRP. DTG не був субстратом для інгібування транспортерів, OATP1B1, OATP1B3 та OCT1, тому мало ймовірно, що інгібітори або транспортери вплинуть на розподіл DTG. Ці дані, а також швидке всмоктування препарату у людини, низька або помірна фармакокінетична варіабельність та висока власна проникність вказують на низький потенціал взаємодії лікарських засобів з інгібіторами BCRP та P-gp, що може призвести до клінічно значущих змін експозиції DTG.

Вплив долутегравіру на інші лікарські засоби при одночасному застосуванні: В умовах *in vitro* було зазначено, що DTG не має або має значний індуктивний ефект на прегнан-Х-рецептор людини (PXR) на мРНК CYP1A2, 2B6 або 3A4 (визначається підвищенням концентрації мРНК щодо контролю у вигляді основи). В умовах *in vitro* було показано, що DTG чинив незначну інгібуючу дію або не чинив жодних інгібуючих ефектів (значення $IC_{50} > 30$ мкМ) на транспортери BCRP, білки-транспортери солей жовчних кислот (BSEP), білки множинної лікарської резистентності (MRP), транспортний поліпептид органічних аніонів (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, OCT3, врівноважуючий нуклеозидний транспортер (ENT) підтипу 4 та P-gp або ферменти CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, UGT1A1 або 2B7, демонструючи низьку здатність спричиняти взаємодії з іншими лікарськими засобами під час модулювання цих систем. Глюкуронід DTG (M3) не інгібував білок MRP2, отже, інгібування біліарного кліренсу глюкуронідів білірубину або кон'югатів глюкуроніду з одночасно застосовуваними лікарськими препаратами не очікується. *In vitro* DTG не змінював парацельюлярну проникність маркерного субстрату Люциферу жовтого та не змінював транспорт метформіну через клітини Caco2 до концентрації 100 мкМ, що дозволяє припустити, що DTG мало ймовірно змінить проникність цих сполук через просвіт кишківника.

Як слабкий інгібітор UGT1A1 DTG має потенціал перешкоджати процесу кон'югації білірубину, що може спричинити легке підвищення рівня загального або некон'югованого білірубину при тривалому

лікуванні DTG. Оскільки білірубін має низьку розчинність і низьку проникність, він переноситься в ферментативну ділянку UGT1A1 за допомогою транспортера захоплення OATP1B1. Оскільки DTG має високу проникність і не залежить від транспорту в ферментативну ділянку, це сприяє швидкому доступу DTG до UGT1A1, хоча спорідненість білірубину до UGT1A1 вище в порівнянні з DTG.

В умовах *in vitro* DTG інгібував OAT1 та OAT3 при значеннях IC_{50} 2,12 мкМ та 1,97 мкМ, відповідно, однак в умовах *in vivo* значні зміни концентрацій субстратів OAT тенофовіру або пара-аміногіпурату у плазмі крові не спостерігалися в дослідженнях Фази 1 за участю здорових добровольців. Білки MRP2 та MRP4 є транспортерами аніонів, які відповідають за транспорт аніонів (наприклад, тенофовір) з ниркових каналців у сечу, при цьому MRP4 виступає основним білком-транспортером у процесі екскреції тенофовіру. DTG не інгібував MRP2 і слабо інгібував MRP4 (значення IC_{50} — 84 мкМ), з 50-кратним зменшенням значення C_{max} нез'язаної фракції у порівнянні з оцінюваним значенням K_i . Крім того, поліморфний білок MRP4, який зменшував нирковий кліренс тенофовіру на 15 %, також підвищував концентрації тенофовіру в плазмі крові на 32 %, чого не спостерігалося у дослідженні взаємодії лікарських засобів, під час якого оцінювали вплив DTG на ФК тенофовіру. Крім того, фізіологічно обґрунтована фармакокінетична модель (PBPK) механізму дії препарату на функцію нирок (Simcyp v,12 R1), розроблена для оцінки рівноважних концентрацій тенофовіру (300 мг один раз на добу), дозволяє припустити, що супутнє застосування DTG у дозі 50 мг один раз на добу може призвести до мінімального зменшення ниркового кліренсу тенофовіру з незначною зміною впливу тенофовіру в клітинах проксимальних каналців нирок. На підставі цих об'єднаних даних клінічно значуща взаємодія DTG та тенофовіру в ниркових каналцях не прогнозується.

В умовах *in vitro* DTG інгібував базолатеральний транспортер органічних катіонів у нирках 2 (OCT2) (IC_{50} = 1,9 мкМ) та апікальні транспортери у нирках, транспортер, що виводить різні лікарські речовини та токсини (MATE) 1 (IC_{50} = 6,34 мкМ) та MATE2-K (IC_{50} = 24,8 мкМ), який забезпечує основу механізму непатологічного незначного підвищення рівнів креатиніну в сироватці крові, що спостерігалося у клінічних дослідженнях. Оскільки DTG інгібує OCT2 і слабо інгібує тільки OCT1, а OCT1 і OCT2 однаково експресуються в проксимальних каналцях нирок щурів, такий вплив на рівні креатиніну у щурів не спостерігався. У клінічному дослідженні лікарської взаємодії з метформіном, субстрату OCT2 та MATE1, DTG збільшував AUC метформіну на 79% та 145% після прийому 1 р/д та 2 р/д, відповідно. Ці дані вказують на те, що слід бути обережними через можливу взаємодію лікарських засобів в умовах *in vivo*, коли DTG вводиться спільно з катіонними сполуками, які містяться в лікарських препаратах з вузьким терапевтичним діапазоном і в яких значна частина їх кліренсу здійснюється шляхом секреції OCT2 в проксимальні каналці нирок. DTG протипоказаний для супутнього застосування з субстратами OCT2, дофетилідом і пілсикаїнідом, оскільки вони мають вузький терапевтичний діапазон, завдяки чому можливий розвиток токсичності при вищій експозиції препарату. DTG має низький потенціал впливу на транспорт субстратів MATE2-K з 50-кратним зменшенням значення C_{max}

| | |
|---|--|
| | <p>незв'язаної фракції у порівнянні з оцінюваним значенням K_i.</p> <p>Транспорт фолатів: In vitro DTG не інгібував протон-зв'язаний транспортер фолатів людини (PCFT) і транспортер відновлених фолатів (RFC), але DTG продемонстрував 36,0% інгібування FαR-опосередкованого ендоцитозу фолієвої кислоти при концентрації препарату 37,3 мкМ. Проте інгібування FαR-опосередкованого ендоцитозу фолієвої кислоти, що спостерігається, не було визнано клінічно значущим.</p> |
| 3.7. інші фармакокінетичні дослідження | Н/З |
| 4. Токсикологічні дослідження | |
| 4.1. Токсичність у разі одноразового введення | <p>Дослідження гострої токсичності DTG після перорального введення препарату в разових дозах щурам або макакам не проводили; однак потенційну гостру токсичність оцінювали в дослідженнях з багаторазовим введенням препарату при досягненні найбільш можливої системної експозиції, на підставі насичення всмоктування (щура) або найвищої дози (макаки), що переноситься. У 4-тижневому дослідженні токсичності клінічних спостережень небажаних явищ після введення DTG щурам у дозі ≤ 1000 мг/кг/добу не відзначалося. У 14-денному дослідженні токсичності на макаках DTG у дозах ≥ 300 мг/кг/добу не переносився тваринами, оскільки препарат спричиняв тяжку непереносимість з боку шлунково-кишкового тракту з подальшими ускладненнями та смертельними наслідками.</p> <p>У дослідженні токсичної дії разових доз, проведених на собаках, препарат вводили в дозах до 500 мг/кг. DTG при введенні в дозах ≥ 150 мг/кг не переносився тваринами та спричиняв блювання.</p> |
| 4.2. Токсичність у разі повторних введень | <p>Токсичність після багаторазового перорального введення доз DTG через зонд оцінювали у щурів та макак у дослідженнях тривалістю до 26 та 38 тижнів, відповідно.</p> <p>Основні ефекти, спричинені застосуванням DTG у щурів та макак, були пов'язані з токсичністю з боку шлунково-кишкового тракту. NOAEL у 26-тижневому дослідженні токсичності у щурів становила 50 мг/кг/добу (на 180 день середнє значення C_{max} з урахуванням статі = 47 мкг/мл, $AUC_{0-24} = 765$ мкг.год/мл). При NOAEL системна експозиція препарату \sim в 14 разів перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату у дозі 50 мг 1 р/д. NOAEL у 38-тижневому дослідженні токсичності у макак становила 15 мг/кг/добу (на 270 день середнє значення C_{max} з урахуванням статі = 5,1 мкг/мл, $AUC_{0-24} = 39$ мкг.год/мл). При NOAEL системна експозиція (AUC) препарату відповідає $\sim 0,7$ раза очікуваної експозиції у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. Однак, слід зазначити, що у макак інтервал експозиції при NOAEL був ширшим у порівнянні з таким у перерахунку на мг/м².</p> <p>Захворюваність та смертність, пов'язані з препаратом, спостерігалися у макак після введення DTG у дозах ≥ 50 мг/кг/добу. При введенні цих доз було виявлено явища з боку шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея). Втрата маси тіла та захворюваність/смертність після місцевого застосування препарату були визнані вторинними по відношенню до значного зневоднення, пов'язаного з непереносимістю з боку шлунково-кишкового тракту, і не є проявами системної токсичності.</p> |

Смертність/захворюваність, пов'язані з лікуванням: У 14-денному дослідженні одна самиця макаки, яка отримувала 1000 мг/кг/добу, померла на 13-й день після щоденного блювання та діареї. Стан цієї тварини погіршувався протягом усього періоду дозування і агональний стан був розцінений як обумовлений дією на травний тракт (блювання, діарея, виразка в товстій кишці) та спричинені цим значними змінами електролітів крові. Системна експозиція (AUC_{0-24}) у цієї тварини у День 1 становила 277 мкг.год/мл. Середнє значення експозиції з урахуванням статі у День 14 (AUC_{0-24}) при дозі 1000 мг/кг/добу становило 360 мкг.год/мл, що у 7 разів перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д.

У 38-тижневому дослідженні токсичності на макаках два самці у групі з високою дозою (50 мг/кг/добу) померли або були піддані евтаназії на 59/55 день після появи ознак непереносимості з боку шлунково-кишкового тракту, які склалися з діареї та блювання, а також подальшої втрати маси тіла.

Ефекти з боку шлунково-кишкового тракту: Основними результатами досліджень токсичності при повторному введенні DTG протягом 26 тижнів у щурів та 38 тижнів у макак була токсичність з боку шлунково-кишкового тракту. У макак, найбільш чутливого виду, токсичність з боку ШКТ характеризувалася переважно блюванням, діареєю та пов'язаною з ними смертністю, а також ураженнями шлунково-кишкового тракту, а у щурів — ураженнями шлунка. У обох видів ці ефекти спостерігалися при дозах, що поступово знижуються, зі збільшенням тривалості дослідження. Вважається, що токсичність з боку ШКТ є результатом місцевого введення препарату на поверхні слизової оболонки кишківника після перорального прийому, а не системної токсичності. Дані стосовно того, що в уражених тварин були співставні рівні експозиції з тваринами при рівнях доз, за яких тварини не постраждали, підтверджують висновок, що токсичність з боку ШКТ зумовлена сильнішим місцевим впливом у ШКТ у цих групах дозування. Тому показники мг/кг або мг/м² є відповідними показниками безпеки для цієї токсичності, оскільки вона не ґрунтується на системній експозиції. Дослідження подразнення шкіри та очей у кроликів показали, що DTG є слабким подразником, а токсичність з боку ШКТ може бути класовим ефектом інгібіторів інтегрази, оскільки ралтегравір (зареєстрований інгібітор інтегрази) спричиняв подразнення слизової оболонки ШКТ у гризунів.

У щурів у 4-тижневому дослідженні токсичності при дозі 1000 мг/кг/добу спостерігалися крововиливи у власній пластинці слизової оболонки, які були оборотні після 4-тижневого періоду відновлення. NOAEL становила 100 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 100 мг/кг/добу становило 752 мкг.год/мл, що у 14 разів перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. NOAEL (100 мг/кг/добу) становить 100X еквівалентну дозу для людини в мг/кг (з розрахунку 50 кг маси тіла людини) та ~18X еквівалентну дозу для людини в мг/м² для клінічної дози препарату 50 мг 1 р/д. У 26-тижневому дослідженні токсичності на щурах

крововиливи у слизовій оболонці залозистого шлунка спостерігалися в одного самця наприкінці 17-тижневого та в одного самця наприкінці 26-тижневого періоду введення препарату в групі 500 мг/кг/добу. Наприкінці 4-тижневого періоду відновлення жодних негативних проявів не спостерігалось. NOAEL становила 50 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 50 мг/кг/добу становило 765 мкг.год/мл, що у 14 разів перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. NOAEL (50 мг/кг/добу) становить 50X еквівалентну дозу для людини в мг/кг (з розрахунку 50 кг маси тіла людини) та 9X еквівалентну дозу для людини в мг/м² для клінічної дози препарату 50 мг 1 р/д.

Подразнення шлунково-кишкового тракту, що складається з атрофії епітелію та крововиливу слизової оболонки у шлунку та нижніх відділах ШКТ (сліпа кишка, товста кишка та/або пряма кишка), було відзначено у макак, які отримували препарат у дозі ≥ 300 мг/кг/добу у 14-денному дослідженні токсичності. NOAEL становила 100 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 100 мг/кг/добу становило 190 мкг.год/мл, що у 4 рази перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. NOAEL (100 мг/кг/добу) становить 100X еквівалентну дозу для людини в мг/кг (з розрахунку 50 кг маси тіла людини) та 35X еквівалентну дозу для людини в мг/м² для клінічної дози препарату 50 мг 1 р/д.

У 4-тижневому дослідженні токсичності на макаках гістопатологічні зміни ШКТ відбувалися при дозі 100 мг/кг/добу та полягали у незначній запальній клітинній інфільтрації у власній пластинці слизової оболонки сліпої, товстої та прямої кишки в обох статей; незначні фрагменти клітин у криптах сліпої та товстої кишки у самців; атрофії епітелію слизової оболонки сліпої та товстої кишки. Ця доза була пов'язана з клінічними ознаками блювання, діареї та втрати маси тіла. NOAEL становила 50 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 50 мг/кг/добу становило 132 мкг.год/мл, що у 2 рази перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. NOAEL (50 мг/кг/добу) становить 50X еквівалентну дозу для людини в мг/кг (з розрахунку 50 кг маси тіла людини) та 18X еквівалентну дозу для людини в мг/м² для клінічної дози препарату 50 мг 1 р/д.

У 38-тижневому дослідженні токсичності на макаках дозу 50 мг/кг/добу було знижено до 30 мг/кг/добу у День 70 до кінця дослідження через непереносимість з боку ШКТ. Під час 17-тижневої оцінки 38-тижневого дослідження на макаках у тварини, яку було піддано евтаназії у День 55, було відзначено незначну інфільтрацію мононуклеарними клітинами та крововилив у власній пластинці слизової оболонки сліпої та прямої кишки. У групі введення препарату в дозі 50/30 мг/кг/добу були відзначені відхилення від норми калу (за період до Дня 131), пов'язані зі зменшенням споживання їжі та зниженням маси тіла. Наприкінці 38-тижневого періоду введення препарату в однієї самиці в групі 50/30 мг/кг/добу були виявлені негативні прояви у шлунку у вигляді мультифокальної інфільтрації мононуклеарними клітинами та невеликого крововиливу

у власній пластинці слизової оболонки, дуже невеликих мультифокальних ерозій та мультифокальної регенерації епітелію. Наприкінці 4-тижневого періоду відновлення в однієї самиці спостерігалася мультифокальна інфільтрація моноклеарними клітинами та дуже незначний крововилив у власній пластинці слизової оболонки, а також мультифокальна регенерація епітелію. Однак зміни у цієї тварини були менш виражені та не було активних ерозій, що свідчить про відновлення спричинених змін після припинення лікування. У обох тварин з ураженнями шлунка спостерігалася діарея/блювання до зниження дози (50/30 мг/кг/добу), але після зниження дози клінічних проявів токсичності не спостерігалось. Значення експозиції на момент завершення дослідження для двох уражених самиць були нижче у порівнянні з іншими тваринами цієї групи дозування (AUC_{0-24} = від 43,5 до 48,8 мкг.год/мл у порівнянні з середнім значенням за статтю для групи дозування 50/30 мг/кг/добу на рівні 61,7 мкг.год/мл) та перекривалися значеннями експозиції при дозі 15 мг/кг/добу (діапазон AUC_{0-24} = від 25,8 до 54,0 мкг.год/мл). Це спостереження відповідає місцевій токсичності для ШКТ на відміну від системного впливу.

NOAEL у 38-тижневому періоді застосування становила 15 мг/кг/добу (на 270 день середнє значення AUC_{0-24} та C_{max} з урахуванням статі становило 39 мкг.год/мл та 5,1 мкг/мл, відповідно), що у 0,7 та 1,4 раза вище за експозицію у людини AUC та C_{max} , відповідно, при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. NOAEL для 38-тижневого періоду застосування (15 мг/кг/добу) становить 15X еквівалентну дозу для людини в мг/кг (з розрахунку 50 кг маси тіла людини) та 5X еквівалентну дозу для людини в мг/м² для дози препарату 50 мг 1 р/д. NOAEL для 17-тижневої проміжної оцінки також становила 15 мг/кг/добу; отже, зниження NOAEL з 17 тижнів застосування до 38 тижнів застосування не відбувалося.

Доклінічні дані щодо токсичності DTG для ШКТ (зокрема блювання, діарею та ерозію шлунка/товстої кишки) не призвели до значущих результатів застосування DTG у подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях.

Доклінічні дані щодо токсичності DTG для ШКТ (зокрема блювання, діарею та ерозію шлунка/товстої кишки) не призвели до значущих результатів застосування DTG у подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях.

Вплив на печінку: У самців макак, які отримували 1000 мг/кг/добу у 14-денному дослідженні, спостерігався некроз окремих гепатоцитів та дифузна гепатоцелюлярна гіпертрофія та/або вакуолізація. Додаткові зміни включали тимчасове підвищення рівня АЛТ при дозі ≥ 300 мг/кг/добу, підвищення рівня АСТ, білірубіну, γ ГТФ та тригліцеридів при дозі 1000 мг/кг/добу та зниження загального холестерину при дозі 1000 мг/кг/добу. NOAEL становила 100 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 100 мг/кг/добу становило 190 мкг.год/мл, що у 4 рази перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. У 38-тижневому дослідженні токсичності на макаках результати для впливу на печінку обмежувалися підвищенням рівня АСТ (у 2,5 раза) та білірубіну (у 2,8 раза) у тварин, що помирають, у групі 50 мг/кг/добу (підданих

евтаназії на 55-й день). Результати 38-тижневого дослідження були розцінені як обумовлені агональним станом. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при NOAEL (15 мг/кг/добу) становило 39 мкг.год/мл, що становить 0,7 очікуваної експозиції у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. У дослідженнях на щурах тривалістю до 26 тижнів не спостерігалось пов'язаного з лікуванням несприятливого впливу на печінку.

У людей проводилося ретельне спостереження за впливом на печінку, і накопичені на сьогодні дані свідчать про прийнятний профіль безпеки DTG для печінки, аналогічний для інших антиретровірусних якірних препаратів.

Вплив на нирки: У 14-денному дослідженні на щурах спостерігалось статистично значуще збільшення питомої ваги сечі у самців, які отримували препарат у дозі 500 мг/кг/добу, і у самиць, які отримували дозу ≥ 50 мг/кг/добу. Оскільки у нирках не було виявлено мікроскопічних змін, пов'язаних із лікуванням, ці зміни не були визнані токсикологічно значущими. У 4-тижневому дослідженні на щурах спостерігалось збільшення рівня білка в сечі та збільшення питомої ваги сечі у тварин, які отримували 1000 мг/кг/добу, однак не було виявлено жодних змін у біохімічному складі крові чи мікроскопічних змін; жодна з цих змін не відбулася у щурів 26-тижневого дослідження при дозах до 500 мг/кг/добу (AUC на 180-й день при дозі 500 мг/кг/добу = 1558 мкг.год/мл, що у 29 разів перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д.

У 14-денному дослідженні у макак, які отримували 1000 мг/кг/добу, спостерігалось розширення ниркових каналців. Рівень азоту сечовини крові (BUN) та креатиніну були підвищеними, а рівень натрію та хлориду у сироватці були зниженими у цих макак. У 38-тижневому дослідженні токсичності на макаках результати впливу на нирки обмежувалися підвищеним рівнем BUN (у 12,5 раза) та креатиніну (у 3,7 раза), а також незначним розширенням дистальних ниркових каналців, а також клітинними та гіаліновими циліндрами у тварин, що помирають, у групі застосування 50 мг/кг/добу (підданих евтаназії на 55-й день). Ці результати (як в 14-денному, так і 38-тижневому дослідженнях токсичності на макаках) були розцінені як обумовлені агональним станом стосовно токсичності для ШКТ. NOAEL у 38-тижневому дослідженні токсичності становила 15 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 15 мг/кг/добу становило 39 мкг.год/мл, що становить $\sim 0,7$ очікуваної експозиції у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д.

Аналізи небажаних явищ з боку нирок за класом системи органів у клінічних дослідженнях не свідчать про те, що DTG чинить несприятливий вплив на функцію нирок. Спостерігалась низька частота порушення функції нирок або ниркової недостатності та ці явища, імовірно, були наслідком основного захворювання, супутніх захворювань і супутніх препаратів (наприклад, тенофовіру дизопроксилилу фумарат) і не вважалися пов'язаними з лікуванням DTG.

При застосуванні DTG очікується незначне підвищення креатиніну. Це підвищення пов'язане з помірним впливом на секрецію креатиніну при блокаді рецептора OAT2 і відсутністю прогресування при продовженні лікування DTG. Більша частота протеїнурії за допомогою тест-смужок була відзначена в дослідженнях, контрольованих ефавірензом, на відміну від досліджень, контрольованих ралтегравіром. Однак за кількісними показниками протеїнурії не було різниці між DTG та комбінованою антиретровірусною терапією на основі ефавірензу або ралтегравіру.

Вплив на кістковий мозок та лімфатичні вузли: У 14-денному дослідженні на макаках гематологічні зміни включали незначні зміни кількості ретикулоцитів (самці, які отримували ≥ 300 мг/кг/добу) та еритроцитів (самиці, які отримували 1000 мг/кг/добу), які були статистично, але не біологічно значущими. У самців, які отримували 300 мг/кг/добу, середня кількість ретикулоцитів збільшилася на 1-му тижні та мінімально знизилася за відсутності впливу на параметри маси еритроцитів на 2-му тижні. У самиць, які отримували 1000 мг/кг/добу незначне транзиторне зменшення кількості еритроцитів (0,90 середнього контрольного значення на 1-му тижні та 0,97 середнього контрольного значення на 2-му тижні) було пов'язано з мінімальними змінами кількості ретикулоцитів, які включали збільшення у 2 із 3 самиць на 2-му тижні. Ці гематологічні зміни не були пов'язані зі зміною кількості ядровмісних клітин кісткового мозку. Спостерігалися мікроскопічні ознаки желатинозного кісткового мозку та атрофії білої пульпи в селезінці у макак, які отримували 1000 мг/кг/добу, та зменшення щільності лімфоцитів у паракортикальній зоні піднижньоощелепних та/або мезентеріальних лімфатичних вузлів у макак, які отримували ≥ 300 мг/кг/добу. NOAEL становила 100 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 100 мг/кг/добу становило 190 мкг.год/мл, що у 4 рази перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д.

Гематологічні зміни у 14-денному дослідженні були пов'язані зі станом агонії, але також були відносно невеликими (кількість еритроцитів $\sim 0,91$ на 1-му тижні та 0,88 на 4-му тижні) та були пов'язані з регенеративними реакціями, про які свідчить збільшення кількості ретикулоцитів у більшості тварин. Важливо відзначити, що ці зміни не були пов'язані зі змінами в загальній кількості живих ядровмісних клітин кісткового мозку, оскільки єдине зниження спостерігалось в одного самця, що отримував 1000 мг/кг/добу, у якого не було змін у масі еритроцитів в жодний момент часу, але було зниження загальної кількості лейкоцитів ($\sim 0,43$ раза) на 2-му тижні, що було пов'язано з нейтрофільним лейкоцитозом та підвищенням рівня фібриногену у цієї тварини. Периферична регенеративна реакція (ретикулоцитоз) у поєднанні з відсутністю впливу на загальну кількість ядровмісних клітин у тварин з впливом на масу еритроцитів вказує на відсутність впливу на еритропоез у 14-денному дослідженні. Мікроскопічні діагнози в кістковому мозку (желатинозний кістковий мозок), виявлені у двох самиць та одного самця, були пов'язані лише зі зниженням загальної кількості ядровмісних клітин у самців. Крім того, цей ефект обмежувався непереносимою дозою та не спостерігався у дослідженнях більшої тривалості.

| | |
|---|---|
| | <p>У 4-тижневому дослідженні на макаках у самиць, які отримували 100 мг/кг/добу, спостерігалось зниження кількості еритроцитів (у 0,91 раза) без корелюючих патогістологічних знахідок. NOAEL становила 50 мг/кг/добу. Значення експозиції (на момент завершення дослідження, з урахуванням статі) при дозі 50 мг/кг/добу становило 132 мкг.год/мл, що у 2 рази перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д. У 9-місячному дослідженні токсичності на макаках при дозах $\leq 50/30$ мг/кг/добу у тварин, що не помирають, не спостерігалось пов'язаного з лікуванням несприятливого впливу на кістковий мозок та лімфатичні вузли.</p> <p>У дослідженнях тривалістю до 26 тижнів на щурах не спостерігалось пов'язаного з лікуванням несприятливого впливу на кістковий мозок або лімфатичні вузли.</p> <p>Загалом, гематологічні зміни, що спостерігаються в дослідженнях токсичності на макаках, обмежуються тими групами дозування, у яких були ознаки захворювання ШКТ (зокрема атрофія ШКТ та крововилив), втрата маси тіла та/або анорексія, і вони є вторинними, а не безпосередніми ефектами DTG. Зміни кісткового мозку у тварин з найбільшим ураженням також пов'язані зі станом агонії. Зміни у тварин з ураженням відповідають запаленню, крововтраті та дефіциту білка/поживних речовин, спричиненому впливом на шлунково-кишковий тракт. При дозах нижче NOAEL гематологічних змін не спостерігалось, і в жодній тварини, крім тих, у яких були ознаки впливу на шлунково-кишковий тракт, не було виявлено впливу на кістковий мозок.</p> <p>Огляд гематологічних лабораторних даних клінічних досліджень не виявив ознак токсичності для кісткового мозку або лімфатичних вузлів, спричинених DTG.</p> |
| <p>4.3. Генотоксичність: - <i>In vitro</i> - <i>In vivo</i> (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)</p> | <p>DTG не спричиняв генні мутації або пошкодження хромосом у двох доказових випробуваннях <i>in vitro</i> (дослідження бактеріальної мутації та аналіз генних мутацій клітин мишачої лімфоми L5178Y) або у мікроядерному тесті <i>in vivo</i> на щурах при пероральному введенні препарату. Тому, на підставі цих даних, можна стверджувати, що DTG не становить ризику генетичної токсичності для людини.</p> |
| <p>4.4. Канцерогенність: - Довгострокові дослідження - Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості - Додаткові дослідження</p> | <p>Канцерогенний потенціал DTG оцінювали у мишей та щурів після перорального введення протягом 2-х років. На підставі рекомендацій Виконавчого комітету з оцінки канцерогенного потенціалу FDA вивчені дози становили 7,5, 25 або 500 мг/кг/добу у мишей CD-1 та 2, 10 або 50 мг/кг/добу у щурів лінії Спрег-Доулі, яким препарат вводили перорально через шлунковий зонд один раз на добу у складі основи, що включала 0,5% розчин ГПМЦ та 0,1% розчин Твін 80 (також була включена контрольна група тварин, які отримували воду). Вибір високої дози в кожному дослідженні ґрунтувався на насиченні всмоктування з урахуванням ефектів з боку ШКТ протягом 2-х років. Інтервал між дозами ґрунтувався на значенні AUC.</p> <p>DTG не проявляв канцерогенної дії у мишей після перорального введення у дозах до 500 мг/кг/добу або у щурів у дозах до 50 мг/кг/добу протягом 104 послідовних тижнів. В обох видів тварин введення DTG не вплинуло на виживання, були відсутні пов'язані з лікуванням клінічні ознаки, а також явища пухлинного або непухлинного характеру, пов'язані з лікуванням DTG.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>NOAEL для явищ непухлинного характеру, що розвилися після тривалого перорального введення, відповідала висока доза 500 мг/кг/добу для мишей та 50 мг/кг/добу для щурів. У порівнянні з очікуваною експозицією у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д, системна експозиція була вищою ~ у 20 разів у мишей і ~ у 17 разів у щурів.</p> |
| <p>4.5. Репродуктивна токсичність та ранній ембріональний розвиток: - Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток - Ембріотоксичність - Пренатальна і постнатальна токсичність - Дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p> | <p>Фертильність та ембріофетальний розвиток: Відсутній вплив на фертильність або ранній ембріональний розвиток самців або самиць щурів, які отримували DTG перорально у дозах ≤ 1000 мг/кг/добу. NOAEL становила 1000 мг/кг/добу, що ~ в 33 рази перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д; розрахунки були засновані на середньому значенні експозиції з урахуванням статі, що досягнуто у 4-тижневому дослідженні токсичності у щурів.</p> <p>У дослідженні культури цілих ембріонів щурів не було зазначено впливу DTG на розмір вісцерального жовткового мішка, розмір ембріона, кількість сомітів, морфологію вісцерального жовткового мішка або морфологію ембріона. Небажаний вплив на розвиток плода у вагітних щурів після перорального введення DTG у дозах ≤ 1000 мг/кг/добу не відмічено. NOAEL для материнської та фетальної токсичності становила 1000 мг/кг/добу, що ~ у 38 разів вище за очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д.</p> <p>У дослідженні ембріофетального розвитку у кроликів DTG вводили перорально вагітним кроликам у дозах 40, 200 або 1000 мг/кг/добу. Зменшення приросту маси тіла (на 13,6 % на 19-й день вагітності), зниження споживання їжі (до 53 %) та зменшення об'єму або відсутність калу/сечі, пов'язане зі зниженням споживання їжі, відзначалося у самиць, які отримували дозу 1000 мг/кг/добу. NOAEL для загальної материнської токсичності становила 200 мг/кг/добу (~ 0,27X очікуваної експозиції у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д) та 1000 мг/кг/добу для репродуктивної функції матері та ембріофетального розвитку (0,56X очікуваної експозиції у людини при введенні препарату у дозі 50 мг 1 р/д).</p> <p>Загалом, дані, отримані у тварин, не вказують на прямий або непрямий негативний вплив щодо репродуктивної токсичності при застосуванні DTG відповідно до інформації, наведеної в інструкції щодо застосування лікарського засобу.</p> <p>Пре- і постнатальний розвиток: У дослідженні пре- та постнатального розвитку DTG вводили самицям щурів у дозах 5, 50 або 1000 мг/кг/добу з 6-го дня вагітності до 20-го дня лактації. Зменшення приросту маси тіла та зниження споживання їжі відзначалися у самиць (F₀) у групі дози 1000 мг/кг/добу протягом періоду лактації, яке супроводжувалося незначним зниженням маси тіла у потомства групи дози 1000 мг/кг/добу з періоду відлучення від матері до статевого дозрівання. Небажаного впливу на вагітність, пологи, лактацію чи виживання потомства (F₁), поведінку чи репродуктивну функцію не виявлено. NOAEL для репродуктивної функції матері становила 1000 мг/кг/добу (~ 32X очікуваної експозиції у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д, що ґрунтується на експозиціях, досягнутих у самиць щурів у 4-тижневому дослідженні</p> |

токсичності). У зв'язку зі зменшенням маси тіла потомства, що спостерігається при введенні препарату у більш високих дозах, NOAEL у дослідженні пре- та постнатального розвитку потомства (F₁) становила 50 мг/кг/добу. При введенні цієї дози очікувана експозиція у людини ~ у 25 разів перевищує дозу 50 мг 1 р/д (екстрапольована з середнього значення експозиції за гендерною ознакою, досягнутою у 14-денному дослідженні токсичності у шурів). З огляду на той факт, що вплив на масу тіла потомства був відзначений у дозах, у яких спостерігалася токсичність для матері, а також були значні межі безпеки, очікувані при введенні препарату в пропорованих клінічних дозах, існує мінімальний ризик несприятливого впливу на постнатальний розвиток потомства матерів, які отримували DTG.

DTG виділяється у молоко шурів під час фази лактації. Після перорального введення (50 мг/кг) шурам під час фази лактації на 10-й день після пологів загальні концентрації радіоактивного вуглецю в молоці були у 2 рази вищими, ніж у крові матері. Профіль метаболітів у грудному молоці показав, що понад 95 % загального вмісту радіоактивного вуглецю є вихідним препаратом DTG, що узгоджується з результатами аналізу плазми крові самиць шурів, отриманими в більш ранньому дослідженні. Ці дані свідчать про те, що потомство F₁ у пре- та постнатальному дослідженні токсичності зазнавало впливу препарату через молоко. Після перорального введення DTG (50 мг/кг) вагітним шурам на 18 день після зачаття аналіз зразків, взятих протягом 24 годин, методом кількісної авторадіографії всього тіла (QWBA) показав, що пов'язана з DTG речовина широко розподілялася в тканинах плода. Ці дані показують, що DTG здатний проходити плацентарний бар'єр.

Дослідження токсичності у нестатевозрілих тварин: Дослідження токсичності DTG у нестатевозрілих шурів було проведено при пероральному введенні доз препарату 0,5; 2 або 75 мг/кг/добу з 4-го по 66-й день після пологів (пп). Два смертельні випадки дитинчат до відлучення від матері були визнані пов'язаними з дозою досліджуваного препарату 75 мг/кг/добу. Протягом періоду лікування до відлучення від матері (4–21 день після пологів) середній приріст маси тіла самців та самиць у групі дози 75 мг/кг/добу зменшувався (0,86X середнього приросту контрольних тварин), і це зниження протягом усього дослідження зберігалось у самиць у період після відлучення від матері. Пов'язані з досліджуваним препаратом відмінності між групами щодо віку, в якому у потомства з'являються фізичні ознаки статевого дозрівання (розкриття піхви або відділення слизової оболонки препуція та шкіри головки від основи статевого члена) не виявлено. Змін, пов'язаних із застосуванням DTG, в оцінці стадій сперматогенезу не спостерігалось. За результатами аналізу на 67 день, пов'язаний з досліджуваним препаратом вплив на Т-залежну клітинну імунну відповідь (TDAR) не відзначено, також не спостерігався вплив на підгрупи лімфоцитів (Т-клітини, CD4 та CD8 підгрупи, а також В-клітини) та вміст Т-клітинних рецепторів V β у CD4 або CD8 у периферичній крові. Отже, NOAEL у нестатевозрілих шурів становила 2 мг/кг/добу (32 день після пологів, середнє значення з урахуванням статі AUC₀₋₂₄ = 90 мкг.год/мл і C_{max} = 7,6 мкг/мл).

4.6. Місцева переносимість

З метою охорони здоров'я та безпеки працівників було проведено дослідження місцевої переносимості. In vitro DTG чинить незначну/легку подразнюючу дію на модельні системи шкіри та очей. Аналіз реакції регіонарних лімфатичних вузлів при місцевому введенні DTG не показав

| | |
|--|--|
| <p>4.7. Додаткові дослідження токсичності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Антигенність (утворення антитіл) - Імунотоксичність - Дослідження механізмів дії - Лікарська залежність - Токсичність метаболітів - Токсичність домішок - Інше | <p>ознак контактної сенсibiliзації.</p> <p>Оцінка імунотоксичності у дорослих: Оскільки ймовірною популяцією пацієнтів є ВІЛ-інфіковані особи з ослабленим імунітетом, для оцінки імунотоксичного потенціалу було проведено дослідження Т-залежної клітинної імунної відповіді у щурів (TDAR). Пероральне введення DTG у дозах до 1000 мг/кг/добу протягом 1 місяця не впливало на титри антитіл до гемоціаніну лімфи равлика (KLH) у щурів, отже, не було виявлено імуносупресивну дію DTG на TDAR (~ 33X очікуваної експозиції веденні препарату в дозі 50 мг 1 р/д, що ґрунтується на експозиціях, досягнутих у щурів у 4-тижневому дослідженні токсичності). Крім того, на підставі результатів досліджень загальної токсичності або клінічних даних безпеки ознаки імунотоксичності не були виявлені. Отже, у дорослих пацієнтів, які отримують лікування DTG, ризик розвитку імунотоксичності незначний.</p> <p>Оцінка імунотоксичності у нестатевозрілих тварин: Була висловлена гіпотеза про потенційну імунотоксичність у нестатевозрілих тварин, заснована на публікації, за даними якої два інгібітори інтегрази ВІЛ (р8 [5C1TEP] і р10 [L-708,906]) мають активність щодо гена, який активує рекомбінацію (RAG1/2) і тому можуть впливати на репертуар Т- та В-клітин. Для визначення потенційного впливу DTG на RAG1/2, до визначального дослідження токсичності у нестатевозрілих щурів були додані кінцеві точки оцінки імунотоксичності (TDAR, імунофенотипування та експресія TCRVβ). Аналіз TDAR не виявив пов'язаного з досліджуваним препаратом впливу на імунологічну компетентність, також не спостерігалось впливу на підгрупи лімфоцитів (Т-клітини, CD4 та CD8 підгрупи, а також В-клітини) та вміст Т-клітинних рецепторів Vβ у CD4 або CD8 у периферичній крові. Гістопатологічне дослідження органів імунної системи (селезінки, тимусу, лімфатичних вузлів) та оцінка показників крові не виявили ефектів. NOAEL для кінцевих точок оцінки імунотоксичності становила 75 мг/кг/добу. Ці результати забезпечили надійну доклінічну оцінку потенційного імунотоксикологічного впливу на організм, що розвивається, і підтвердили відсутність незвичайного, специфічного для лікарського засобу, ризику розвитку імунотоксичності у нестатевозрілих тварин.</p> <p>Фототоксичність: У спектрі поглинання DTG основний пік в області УФА/УФВ знаходиться при 258 нм (поза діапазоном, що представляє інтерес), а також є другорядні піки при 309, 321 і 335 нм з розширенням піка до 395 нм. Ауторадіографія всього тіла (WBA) у пігментованих щурів після введення пероральної разової дози [¹⁴C]-DTG (натрієва сіль) продемонструвала широкий розподіл пов'язаного з препаратом матеріалу в тканинах без значного утримання в шкірі або очах.</p> <p>В аналізі захоплення нейтрального червоного з використанням фібробластів лінії Balb/c 3T3 була визначена фототоксичність DTG при тестуванні до межі розчинності у первинній основі (7,93 мг/мл, максимальна доза у формі ДМСО). Однак у дослідженні in vivo з використанням пігментованих щурів лінії Лонг-Еванс введення DTG не показало ознак шкірної фототоксичності при введенні у дозах до 1000 мг/кг/добу протягом 3 днів.</p> <p>У дослідженнях токсичності повторних пероральних доз препарату</p> |
|--|--|

протягом 6 місяців у щурів лінії Спрег-Доулі або 38 тижнів у яванських макак токсичність препарату для очей та шкіри не виявлена. Потенційний токсичний вплив на очі та шкіру оцінювався під час цих досліджень шляхом офтальмоскопії, макроскопічного та мікроскопічного дослідження. Спонсор провів ретельний аналіз клінічних даних з безпеки та дійшов висновку, що DTG не є фототоксичним у пацієнтів, які приймають терапевтичні дози протягом тривалого часу. Застосування DTG у комбінованих ключових клінічних дослідженнях фази ІІ та фази ІІІ становить приблизно 1595,9 пацієнто-років. З бази даних 1572 пацієнтів (популяція для оцінки безпеки ISS), лише у 2 пацієнтів (82 та 55), обидва з США та дослідження ING112276 фази ІІb, SPRING-1, які отримували DTG, повідомлялося про фоточутливість як небажану реакцію. Обидва пацієнти були чоловіками європеоїдної рами, а реакції були розцінені як не пов'язані з DTG, які продовжувалися в обох випадках. Час до початку виникнення у 688 або 107 днів робить зв'язок з DTG малоімовірним, тим більше, що ділянки знаходилися в місцях можливого впливу сонячного світла. У програмі досліджень фази ІІІ не було повідомлень про фоточутливість у пацієнтів, які отримували DTG. Тому ризик фототоксичності при пероральному прийомі DTG є мінімальним.

Домішки та допоміжні речовини: Для DTG у запропонованій специфікації діючої речовини немає домішок, що перевищують межу кваліфікації домішки згідно з ІСН у 0,15% мас./мас. Була проведена оцінка шляху синтезу долутегравіру, щоб визначити, чи можуть у готовому лікарському засобі бути присутніми будь-які домішки, які є відомими або підозрюваними ДНК-реактивними мутагенами. У клінічних умовах, коли долутегравір призначатиметься у таблетках у дозі до 100 мг/добу, не буде виявлено мутагенних домішок на рівні, що перевищуватиме поріг токсикологічної загрози (ТТС), як визначено в настановах СМРР щодо граничних значень генотоксичних домішок (тобто >1,5 мкг/добу [ЕМЕА СМРР/SWP/5199/02]).

5 Висновки щодо доклінічного вивчення

Доклінічні дослідження показали, що долутегравір має низьку наномолярну активність проти ВІЛ-1 дикого типу в різних клітинних лініях, незалежно від підтипу, та має адитивну або синергічну дію при аналізі у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. Пасаж різних штамів та підтипів ВІЛ-1 призводив до ізоляції мутацій з кратним збільшенням ІС₅₀ 3,1 (Е92Q), 3,2 (G193E) та ≤4,1 (S153Y або S153F). Результати щодо порівняльної чутливості до долутегравіру та RAL були отримані з використанням 60 ВІЛ-1 мутантних ізолятів, резистентних до RAL, і 6 ВІЛ-2 мутантних сайт-спрямованих ізолятів. Долутегравір зберіг активність проти переважної більшості цих мутантів. Крім того, чутливість до долутегравіру і RAL визначалася для більш ніж 700 RAL-резистентних клінічних ізолятів з активністю, що зберігається до долутегравіру (KІ<10) у >90 % з них. Для кращого розуміння кінетики дисоціації ІNІ та допомоги у розумінні особливого профілю резистентності долутегравіру та механізми резистентності, було вивчено дисоціацію долутегравіру, RAL та EVG з білків дикого типу та мутантних білків інтегрази, пов'язаної з ДНК. Долутегравір продемонстрував повільнішу дисоціацію з усіх досліджуваних комплексів ІN-ДНК, включно з комплексами з одним та двома заміщеннями залишків інтегрази.

Дослідження вторинних фармакодинамічних властивостей та безпеки: DTG був загалом неактивним щодо низки ферментів, рецепторів, іонних каналів, транспортерів та функціональних аналізів тканин і навряд чи має значну побічну фармакологічну активність. У фармакологічних дослідженнях безпечності не було даних, що вказували на неприйнятний ризик перорального введення долутегравіру пацієнтам відповідно до запропонованого показання.

Фармакокінетика: Доклінічна фармакокінетика долутегравіру була схожою у всіх основних видів (миші, щури та мавпи), використаних для фармакологічної та токсикологічної оцінки безпеки. У кожного виду плазмовий кліренс був низьким щодо печінкового потоку плазми. Доклінічне зв'язування долутегравіру з білками у різних видів було високим (>99%) і не відрізнялося від оцінки *in vitro* та *ex vivo* у плазмі людини. Абсорбція з розчину відбувалася швидко та значною мірою, але була обмежена розчинністю із суспензій та таблеток. Збільшення експозиції долутегравіру загалом було меншим, ніж пропорційним збільшенню дози в токсикологічних оцінках. Поглинена доза екстенсивно метаболізується у кожного виду, причому долутегравір є переважним пов'язаними з препаратом компонентом у плазмі, що також відповідає спостереженням у людей. DTG мав високу проникність та широкий розподіл у тканинах щурів, зокрема проходив плацентарний бар'єр та виділявся у молоко щурів під час фази лактації. Після перорального прийому долутегравір інтенсивно метаболізується, секретується з жовчю та виводиться з калом. Основними метаболітами були ефір глюкуроніду та продукт окислення, який перетворювався на N-деалкільований продукт. У людей біотрансформація долутегравіру опосередкована переважно ізоферментом UGT1A1 та меншою мірою CYP3A4. Жодних непропорційних метаболітів у людини не спостерігалось, а вибір видів для випробувань на токсичність був валідований. DTG продемонстрував слабкий або нульовий потенціал індукції та інгібування ферментів UGT (UGT1A1 та 2B7) або CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4) після інкубації *in vitro*. DTG був субстратом для ефлюкських транспортерів (P-gp та BCRP), але через його високу проникність не очікується, що на всмоктування вплинуть інгібітори ефлюкських транспортерів. У клінічних умовах долутегравір інгібував нирковий транспортер OCT2, що визначалося збільшенням експозиції метформіну при його супутньому застосуванні, але помітного інгібування інших транспортерів не спостерігалось. Долутегравір протипоказаний для супутнього застосування з субстратом OCT2, дофетилідом через можливий розвиток токсичності при вищій експозиції препарату. За винятком чутливих субстратів OCT2 з вузьким терапевтичним діапазоном, інгібування метаболізму або транспортерів препаратів при супутньому застосуванні вищезазначеними механізмами не очікується.

Токсикологічні дослідження: Основними результатами досліджень токсичності при повторному введенні DTG протягом 26 тижнів у щурів та 38 тижнів у макак була токсичність з боку шлунково-кишкового тракту. У макак, найбільш чутливого виду, токсичність з боку ШКТ характеризувалася переважно блюванням, діареєю та пов'язаною з ними смертністю, а також ураженнями шлунково-

кишкового тракту, а у щурів — ураженнями шлунка. У обох видів ці ефекти спостерігалися при дозах, що поступово знижуються, зі збільшенням тривалості дослідження. Вважається, що токсичність з боку ШКТ є результатом місцевого введення препарату на поверхні слизової оболонки кишківника після перорального прийому, а не системної токсичності. Дані стосовно того, що в уражених тварин були співставні рівні експозиції з тваринами при рівнях доз, за яких тварини не постраждали, підтверджують висновок, що токсичність з боку ШКТ зумовлена сильнішим місцевим впливом у ШКТ у цих групах дозування. Тому показники мг/кг або мг/м² є відповідними показниками безпеки для цієї токсичності, оскільки вона не ґрунтується на системній експозиції. NOAEL для 38-тижневого дослідження токсичності на макаках (15 мг/кг/добу) становить 15X та 7,5X еквівалентну дозу для людини в мг/кг (з розрахунку 50 кг маси тіла людини) та 5X еквівалентну дозу для людини в мг/м² для дози препарату 50 мг 1 р/д. Токсичність з боку ШКТ не спричинила збільшення ризику розвитку клінічних небажаних явищ при прийомі DTG у дозі 50 мг 1 р/д.

DTG не був генотоксичним у серії тестів *in vitro* і в мікроядерному аналізі на щурах *in vivo* і не був канцерогенним у 2-річних дослідженнях канцерогенності на щурах та мишах.

Долутегравір не впливав на фертильність самців або самиць щурів і не впливав на ембріофетальний розвиток у вагітних щурів чи кролів. Дані, отримані у тварин, не вказують на прямий або непрямий негативний вплив щодо репродуктивної токсичності при застосуванні відповідно до інформації, наведеної в інструкції щодо застосування лікарського засобу.

Застосування долутегравіру призвело до зменшення приросту маси тіла та зниження споживання їжі у дослідженні пре- та постнатального розвитку у щурів (F0), які отримували 1000 мг/кг/добу. Зниження маси тіла спостерігалось у подальшого потомства (F1) групи дозування 1000 мг/кг/добу з періоду відлучення до статевого дозрівання. Значення NOAEL для репродуктивної функції матері (F0), а також пре- та постнатального розвитку у потомства (F1) становило 50 мг/кг/добу через знижену масу тіла потомства (у ~25 разів перевищує очікувану експозицію у людини при введенні препарату в дозі 50 мг 1 р/д), екстрапольована з середнього значення експозиції за гендерною ознакою, досягнутою у 14-денному дослідженні токсичності у щурів). З огляду на той факт, що вплив на масу тіла потомства був відзначений у дозах, у яких спостерігалася токсичність для матері, а також були значні межі впливу, очікувані при введенні препарату в пропонованих клінічних дозах, існує мінімальний ризик несприятливого впливу на постнатальний розвиток потомства матерів, які отримували долутегравір.

У дослідженні токсичності у нестатевозрілих щурів застосування долутегравіру призвело до двох смертельних випадків до відлучення при дозі 75 мг/кг/добу. Протягом періоду лікування до відлучення від матері середній приріст маси тіла у цій групі знизився і це зниження протягом усього дослідження зберігалось у самиць у період після відлучення від матері. Пов'язані з досліджуваним препаратом відмінності між групами щодо віку, в якому у потомства з'являються фізичні ознаки статевого дозрівання (розкриття піхви або відділення

| | |
|--|---|
| | <p>слизової оболонки препуція та шкіри головки від основи статевого члена) не виявлено; також змін, пов'язаних із лікуванням, в оцінці стадій сперматогенезу не спостерігалось. У нестатевозрілих щурів не було виявлено нових органів-мішеней у порівнянні з дорослими, а NOAEL у нестатевозрілих щурів становила 2 мг/кг/добу. Це дослідження підтверджує клінічне застосування долутегравіру у дітей.</p> <p>Аналіз TDAR не показав імунотоксичність DTG у дорослих щурів у дозах ≤ 1000 мг/кг/добу. У нестатевозрілих щурів аналіз TDAR не виявив пов'язаного з досліджуваним препаратом впливу та впливу на підгрупи лімфоцитів (Т-клітини, CD4 та CD8 підгрупи, а також В-клітини) та вміст Т-клітинних рецепторів Vβ у CD4 або CD8 у периферичній крові.</p> <p>Безпека долутегравіру була встановлена в комплексній програмі доклінічних досліджень та під час широкого клінічного застосування. Основним ефектом, спричиненим застосуванням DTG, була токсичність з боку ШКТ, що спостерігається у дослідженнях токсичності повторних доз на щурах та макаках. Загалом системна експозиція при NOAEL у дослідженнях токсичності на тваринах приблизно відповідає очікуваній клінічній експозиції. За останні п'ять років не було зібрано жодних даних та не було виявлено жодної доклінічної інформації, яка могла б змінити початкові висновки щодо безпеки долутегравіру, що ґрунтуються на доклінічних даних, або оцінку співвідношення користь/ризик для таблеток долутегравіру при призначенні в рекомендованій терапевтичній дозі.</p> <p>Безпека долутегравіру була встановлена в комплексній програмі доклінічних досліджень та під час широкого клінічного застосування. Основним ефектом, спричиненим застосуванням DTG, була токсичність з боку ШКТ, що спостерігається у дослідженнях токсичності повторних доз на щурах та макаках. Дані цих доклінічних досліджень підтверджують клінічне застосування DTG для лікування ВІЛ-1 відповідно до запропонованої схеми застосування.</p> |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p>Підпис</p> <p>_____</p> <p>Baptiste Rousseau Менеджер проєктів, Відділ регуляторних питань ВііВ Хелсеа</p> <p>18 січня 2024</p> |

Переклад виконав:

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





Clinical Trial Report-1

| | |
|--|---|
| 1. Name of medicinal product <i>(number of license if available)</i> | TIVICAY dispersible tablets 5 mg |
| 2. MA applicant | ViiV Healthcare UK Limited, UK |
| 3. Manufacturer | Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK Glaxo Wellcome S.A., Spain (batch release site) |
| 4. Conducted Trials | <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No justify, if no |
| 4.1. Type of medicinal product according on which the registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). |
| 5. Full name of CT, CT code | <p>Phase I/II, Multi-Center, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Antiviral Activity of GSK1349572, A Novel Integrase Inhibitor, in Combination of Regimens in HIV-1 Infected Infants, Children and Adolescents Cohorts I-V, Interim Report (ING112578, P1093, IMPAACT 1093).</p> <p>Other secondary reports associated with this study are listed below:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Combined Summary of Plasma Dolutegravir Pharmacokinetic Data Collected in HIV-1 Infected Pediatric Subjects in Studies ING112578 (P1093) and 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (CT code: Pooled NCA Report (2019N422597_00)) - Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for dolutegravir in HIV-1 infected pediatric subjects in studies ING112578 (IMPAACT P1093) and 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (CT code: PopPK & Safety E-R Report (2019N424147_00)) <p>Plasma exposure-viral load response analysis for dolutegravir in HIV-1 infected pediatric subjects in Study ING112578 (IMPAACT P1093) (CT code: Efficacy E-R Report (2019N424148_00))</p> |
| 6. CT phase | Phase I/II |
| 7. CT period | from [20Apr2011] - [ongoing] |
| 8. Countries of CT sites | Botswana, Brazil, Kenya, South Africa, Tanzania, Thailand, US, Uganda, and Zimbabwe. |

| | |
|---|---|
| <p>9. Number of subjects</p> | <p>As of the data cut of 30 April 2019, a total of 161 participants were enrolled. The As Treated (AT) population includes 159 participants because 2 participants enrolled on the day of the data freeze and were excluded from these analyses.</p> <p>The Proposed Dose (PD) efficacy population includes a subset of 58 participants from the AT Population exposed to DTG at the proposed dose who were enrolled at least 24 weeks prior to an agreed upon efficacy cut-off date.</p> <p>Results include all age-cohorts I through V-DT; results are primarily presented by weight band groups that were open to pediatric participants weighing from 3 kg to ≥ 35 kg.</p> |
| <p>10. Main purpose and secondary objectives of CT</p> | <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To select a dose for each formulation of DTG for chronic dosing in infants, children and adolescents that achieves similar exposure to the DTG 50 mg once daily adult dose. • To determine the safety and tolerability of DTG in HIV-1 infected infants, children and adolescents at 24 and 48 weeks. • To evaluate the steady-state PK of DTG in combination with OBT in treatment-experienced and treatment-naïve HIV-1 infected infants, children and adolescents and to determine the dose of DTG that achieves the targeted C24h and AUC0-24h PK parameters in this population. <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the antiviral activity of DTG in combination with OBT, by measuring virologic response in infants, children, and adolescents at 24 and 48 weeks • To evaluate the effect on immunologic response from Baseline to 24 and 48 weeks • To assess changes in HIV-1 genotype and phenotype to DTG and other components of the OBT in subjects experiencing virologic failure • To determine DTG exposure, its variability, and clinical covariates that impact DTG disposition (e.g., age, weight) using intensive and sparse sampling and population pharmacokinetic analysis • To determine the extended long-term (≥ 48 weeks) safety and tolerability of DTG in HIV-1-infected infants, children, and adolescents • To explore the relationship between DTG exposure and the antiviral activity • To evaluate PK, safety and tolerability profile of DTG when dosed by weight bands |
| <p>11. Design of CT</p> | <p>P1093 is a Phase I/II multi-center, open-label, non-comparative study of PK parameters, safety, tolerability, and efficacy of DTG in pediatric populations.</p> <p>Participants initially began sequential enrollment in age-specific cohorts to assess different formulations as shown below:</p> <p>Cohort I: Adolescents ≥ 12 to < 18 years of age (tablet formulation);</p> <p>Cohort IIA: Children ≥ 6 to < 12 years of age (tablet formulation);</p> |

| | <p>Cohort IIB: Children ≥ 6 to < 12 years of age (pediatric formulation*); Cohorts III: Children ≥ 2 to < 6 years of age (pediatric formulation*); Cohort III-DT: Children ≥ 2 to < 6 years of age (pediatric formulation*); Cohort IV: Children ≥ 6 months to < 2 years (pediatric formulation*); Cohort IV-DT: Children ≥ 6 months to < 2 years of age (pediatric formulation*); Cohort V-DT: Infants ≥ 4 weeks to < 6 months (pediatric formulation*); * Note: The pediatric formulations assessed in this study include DTG granules, which were reconstituted into an oral suspension containing 1.6 mg/mL of DTG, and the 5 mg dispersible tablet. The DTG granules are no longer being developed. Children in Cohort I and Cohort IIA only received DTG tablet formulation.</p> <p>Due to increasing international recommendations for pediatric dosing independent of age, enrollment of sufficient participants to analyze by weight band was also incorporated into the protocol (v5.0) as shown below: 3 to < 6 kg; 6 to < 10 kg; 10 to < 14 kg; 14 to < 20 kg.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------------------|---|---|---|---|-------------|----|-------------------|------|------|-------------|----|------------------|------|------|-------------|----|---------------------------------------|------|------|
| <p>12. Main inclusion criteria</p> | <p>Key inclusion criteria include ART-experienced or naïve infants, children, and adolescents age ≥ 4 weeks to < 18 years at study entry, with confirmed HIV-1 infection, and an OBT that contains at least 1 fully active drug for ART-experienced participants.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>13. Investigational medicinal product, method of administration, strength</p> | <p>Participants were initially given DTG tablets (10 mg, 25 mg, and 50 mg strengths) once daily according to the following weight-based dosages to achieve ~ 1 mg/kg (comparable dose to 50 mg once daily given to HIV-1-infected adults).</p> <p>Cohort I and IIA DTG FCT Dosing</p> <table border="1" data-bbox="685 1153 2024 1452"> <thead> <tr> <th>Weight Range (kg)</th> <th>Dose (mg)</th> <th>Tablets taken</th> <th>Dose in mg/kg for lower weight subjects</th> <th>Dose in mg/kg for upper weight subjects</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 - < 20</td> <td>20</td> <td>Two 10 mg tablets</td> <td>1.33</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>20 - < 30</td> <td>25</td> <td>One 25 mg tablet</td> <td>1.25</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td>30 - < 40</td> <td>35</td> <td>One 10 mg tablet AND one 25 mg tablet</td> <td>1.17</td> <td>0.88</td> </tr> </tbody> </table> | Weight Range (kg) | Dose (mg) | Tablets taken | Dose in mg/kg for lower weight subjects | Dose in mg/kg for upper weight subjects | 15 - < 20 | 20 | Two 10 mg tablets | 1.33 | 1.00 | 20 - < 30 | 25 | One 25 mg tablet | 1.25 | 0.83 | 30 - < 40 | 35 | One 10 mg tablet AND one 25 mg tablet | 1.17 | 0.88 |
| Weight Range (kg) | Dose (mg) | Tablets taken | Dose in mg/kg for lower weight subjects | Dose in mg/kg for upper weight subjects | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 - < 20 | 20 | Two 10 mg tablets | 1.33 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 - < 30 | 25 | One 25 mg tablet | 1.25 | 0.83 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 - < 40 | 35 | One 10 mg tablet AND one 25 mg tablet | 1.17 | 0.88 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | ≥ 40 | 50 | One 50 mg tablet | 1.25 | ≤ 1.25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------|------------------|-------------|--------|-----|------------------|-----------|--------------|--|------------|-------------|--------------------------------|--------|---|------|------|---------|----|------|------|-------------------|--------|----|------|------|---------|----|------|------|----------|----|------|------|----------|----|------|------|------|----|------|--|
| | <p>For Cohort III-DT, the initial starting DTG DT dose was designed to target approximately 0.8 mg/kg with a maximum dose of 30 mg but was subsequently increased. For Cohort IV-DT the initial starting DTG DT dose was designed to target 1.25 mg/kg with a maximum dose of 30 mg but was subsequently increased. For Cohort V, the initial DTG DT dose was designed to target 1.25 mg/kg and was accepted. The following table shows the final doses assessed.</p> <p>Cohorts III-DT, IV-DT, V-DT Dispersible Tablet Dosing</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Age</th> <th rowspan="2">Weight Band (kg)</th> <th rowspan="2">Dose (mg)</th> <th colspan="2">Dose (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>low weight</th> <th>high weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≥ 4 weeks to < 6 months of age</td> <td>3 -< 6</td> <td>5</td> <td>1.67</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td>6 -< 10</td> <td>10</td> <td>1.67</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">≥ 6 months of age</td> <td>3 -< 6</td> <td>10</td> <td>3.33</td> <td>1.67</td> </tr> <tr> <td>6 -< 10</td> <td>15</td> <td>2.50</td> <td>1.50</td> </tr> <tr> <td>10 -< 14</td> <td>20</td> <td>2.00</td> <td>1.43</td> </tr> <tr> <td>14 -< 20</td> <td>25</td> <td>1.79</td> <td>1.25</td> </tr> <tr> <td>≥ 20</td> <td>30</td> <td>1.50</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>In all cohorts, for participants receiving concomitant rifampin, EFV, FPV/r, or TPV/r after the intensive PK was performed, it was recommended that the dose of DTG be increased to BID administration.</p> | | | | | Age | Weight Band (kg) | Dose (mg) | Dose (mg/kg) | | low weight | high weight | ≥ 4 weeks to < 6 months of age | 3 -< 6 | 5 | 1.67 | 0.83 | 6 -< 10 | 10 | 1.67 | 1.00 | ≥ 6 months of age | 3 -< 6 | 10 | 3.33 | 1.67 | 6 -< 10 | 15 | 2.50 | 1.50 | 10 -< 14 | 20 | 2.00 | 1.43 | 14 -< 20 | 25 | 1.79 | 1.25 | ≥ 20 | 30 | 1.50 | |
| Age | Weight Band (kg) | Dose (mg) | Dose (mg/kg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | low weight | high weight | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 4 weeks to < 6 months of age | 3 -< 6 | 5 | 1.67 | 0.83 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 -< 10 | 10 | 1.67 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 6 months of age | 3 -< 6 | 10 | 3.33 | 1.67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 -< 10 | 15 | 2.50 | 1.50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 10 -< 14 | 20 | 2.00 | 1.43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 14 -< 20 | 25 | 1.79 | 1.25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ≥ 20 | 30 | 1.50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15. Concomitant therapy | DTG was administered in addition to investigator-selected optimised background therapy (OBT). All OBT regimens had to contain at least one fully active ARV agent and one additional ARV agent. ARV activity was determined by screening genotype in conjunction with historical ART information. The OBT regimens used in this trial are described in the study report. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16. Efficacy evaluation criteria: | : The primary endpoint was toxicity through Week 24 and the primary response variable was PK (AUC0-24). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17. Safety evaluation criteria: | Secondary endpoints included safety, tolerability other PK variables and antiviral activity through Week 48. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Statistical methods: | The target population exposure (GM) for C24h is 995 ng/mL, with an acceptable range of 697-2,260 ng/mL, and the target population exposure (GM) for AUC0-24h target is 46 µg*h/mL, with an acceptable range of 37-134 µg*h/mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Key secondary analyses included virologic outcomes, based on HIV-1 RNA (c/mL), assessed through Weeks 24 and 48. At both of these time points, the primary definition of virologic outcome will be calculated according to the Snapshot algorithm. Participants will be classified as virologic failures if they have missing HIV-1 RNA data throughout the window surrounding the time point of interest. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

This study was designed to select a DTG dose for chronic dosing of infants, children, and adolescents based on PK, safety, and tolerability. The following AEs were summarized overall and by cohort, enrollment weight band and formulation: all AEs, AEs by grade, Grade 3 or greater drug-related AEs, fatal and non-fatal Grade 3 or greater SAEs, and AEs leading to withdrawal. SAEs were summarized on-therapy. Mean values and changes from Baseline for laboratory values and vital signs (including height and weight) were also summarized.

AEs were also summarized by the weight band at the time of AE onset. These analyses were only performed for participants taking the DT formulation, and include multiple events if participants reported a new AE when within a higher weight band. Exposure-adjusted incidence rates and 95% CIs were only calculated for these analyses of weight band at time of AE onset for participants taking DT formulation.

19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)

Baseline Demographic Characteristics by Enrollment Weight Band in Study P1093 (AT Population)

| Demographics | 3 to <6kg (N=17) | 6 to <10kg (N=37) | 10 to <14kg (N=25) | 14 to <20kg (N=26) | 20 to <25kg (N=14) | 25 to <35kg (N=12) | ≥35kg (N=28) | Total (N=159) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Age in Months, median (range) | 3.0 (1 - 10) | 12.0 (3 - 71) | 32.0 (19 - 59) | 64.5 (31 - 92) | 92.0 (65 - 139) | 128.0 (118 - 184) | 160.0 (124 - 214) | 50.0 (1 - 214) |
| Sex, n (%) | | | | | | | | |
| Male | 5 (29.4) | 20 (54.1) | 11 (44.0) | 17 (65.4) | 13 (92.9) | 6 (50.0) | 8 (28.6) | 80 (50.3) |
| Female | 12 (70.6) | 17 (45.9) | 14 (56.0) | 9 (34.6) | 1 (7.1) | 6 (50.0) | 20 (71.4) | 79 (49.7) |
| BMI (kg/m ²), median (range) | 14.6 (12.1 - 17.0) | 16.2 (10.8 - 20.3) | 15.6 (13.0 - 22.0) | 15.2 (13.9 - 19.2) | 15.1 (14.2 - 17.0) | 16.7 (14.2 - 18.0) | 20.7 (15.7 - 39.3) | 16.0 (10.8 - 39.3) |
| Weight (kg), median (range) | 5.0 (3.7 - 5.8) | 7.7 (6.0 - 9.9) | 12.0 (10.1 - 13.8) | 16.6 (14.2 - 19.8) | 22.3 (20.5 - 24.7) | 30.7 (26.6 - 33.9) | 50.6 (35.7 - 91.0) | 14.2 (3.7 - 91.0) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 3 (17.6) | 4 (10.8) | 4 (16.0) | 8 (30.8) | 4 (28.6) | 2 (16.7) | 9 (32.1) | 34 (21.4) |
| Race, n (%) | | | | | | | | |
| Asian | 2 (11.8) | 5 (13.5) | 4 (16.0) | 1 (3.8) | 2 (14.3) | 4 (33.3) | 3 (10.7) | 21 (13.2) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7.1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) |
| Black or African American | 12 (70.6) | 28 (75.7) | 19 (76.0) | 20 (76.9) | 8 (57.1) | 5 (41.7) | 14 (50.0) | 106 (66.7) |

| | | | | | | | | |
|-------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| White | 0 (0) | 1 (2.7) | 2 (8.0) | 1 (3.8) | 1 (7.1) | 1 (8.3) | 9 (32.1) | 15 (9.4) |
| Other | 3 (17.6) | 3 (8.1) | 0 (0) | 4 (15.4) | 2 (14.3) | 2 (16.7) | 2 (7.1) | 16 (10.1) |

20. Pharmacokinetic results

Film Coated Tablet

PK parameters for pediatric participants receiving DTG as FCTs under the protocol defined fasted state by enrollment weight bands demonstrated that doses of 35 mg and 50 mg were sufficient to achieve target exposures for their respective enrollment weight bands.

For the original 20 to <40 kg enrollment weight band, at 25 mg and 35 mg of DTG FCT daily, AUC0-24h was comparable to adult exposures but C24h was less than 70% of target exposures in the 20 to <30 kg weight band. These data along with PopPK analysis are the basis of the current approvals for ≥ 30 kg in the US and ≥ 15 kg in the EU and other countries.

Dispersible Tablets

DTs were assessed in this study in Cohorts III-DT, IV-DT and V-DT (≥ 4 weeks to <6 years of age).

- The maximum doses per weight band evaluated with intensive PK:
 - All met AUC0-24h target. The PK of DTs was characterized in pediatric participants weighing <20 kg. The majority (6/7) of doses evaluated met the AUC0-24h target. Fewer doses met the C24h target although most of the highest doses evaluated per enrollment weight band met the C24h target.
 - The acceptable range for GM C24h target is selected as 697-2260 ng/mL. The majority (6/7) met the GM C24h target
 - Met the primary objective of the study in achieving adult-equivalent exposures.
- There is a clear age/weight dependency of DTG PK. This reflects decreasing drug clearance with decreasing weight.
 - The doses followed the expected allometric relationship consistent with other pediatric therapies.
 - The final studied doses were higher than the labelled adult dose (~0.7 mg/kg for 70 kg adult receiving 50 mg DTG FCT) and did not change linearly within weight band. As weight declined the mg/kg dose increased down to 6 to <10 kg.
 - In the 3 to <6 kg enrollment weight band the dose (mg/kg) reduced relative to the next highest weight band (6 to <10 kg) reflecting an expected maturation effect commonly observed for most drugs that are metabolized and administered to children <1 year of age. The metabolic

maturation also meant that the 6 to <10 kg enrollment weight band was split by age with younger (<6 months) participants receiving 10 mg DT whilst the older participants received up to 15 mg DT.

- There was consistency between formulations in terms of their PK outcomes, allowing for the bioavailability difference between FCTs, granules, and DTs.
 - There was greater variance in the C24h values relative to AUC0-24h or Cmax.
 - With the relatively low numbers per weight band, this variance could lead to chance outcomes not reflective of the larger population and not consistent with the bulk of the study data. This may be the cause for the lower than expected GM C24h for the 14 to <20 kg weight band as well as the less than proportional increases in exposure observed with dose increases within weight bands.
 - Analysis by weight band provides limited insight as the numbers per weight band are less than required for a powered analysis. A better understanding of the variance, weight effects and covariates will occur with evaluation of dose performance across the entire study data or with PopPK modelling.
- Cmax concentrations were relatively higher in pediatric participants when compared to adult Cmax values following 50 mg once daily dose but within the highest exposures seen with adult dosing.
- The observed pre-dose concentrations at Week 4 were in general relatively higher when administered without regard to food.
- The data, and their matching of adult exposures, provide strong justification for their use in determining effective pediatric dosing regimens. These data and the subsequent predictive simulation from a PopPK model characterizing DTG PK from adult to pediatric participants ≥3 kg will provide recommendations for final dosing.

21. Efficacy results

Antiviral and Immunological Activity Through Week 24 and Week 48 in Study P1093 (PD Efficacy Population)

| | Week 24 N=58 | | Week 48 N=24 | |
|---|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| | n/N | % (95% CI) | n/N | % (95% CI) |
| Proportion of participants with HIV RNA <50 c/mL ^a | 36/58 | 62.1 (48.4 - 74.5) | 16/24 | 66.7 (44.7 - 84.4) |

| | | | | |
|--|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
| Proportion of participants with HIV RNA <400 c/mL | 50/58 | 86.2 (74.6 - 93.9) | 18/24 | 75 (53.3 - 90.2) |
| | Median (n*) | (Q1, Q3) | Median (n*) | (Q1, Q3) |
| Change from baseline in CD4+ cell count (cells/mm) | 105 (57) | (-93, 338) | 149 (23) | (-17, 291) |
| Change from baseline in CD4+ percent | 5.1 (57) | (1, 9.3) | 8 (23) | (0, 11) |

Notes:

- N = Number of participants in each cohort;
- n* = Number of participants contributing data
- For binary endpoints: n/N with % (95% CI) was reported for each cohort, where n/N=number of responders/number of participants.
- For continuous endpoints: median changes with the first and third quartiles were reported. Normal distributions were assumed for continuous endpoints.
- Snapshot algorithm was used in the RNA analyses.
- Failures include participants with missing data due to discontinuation of study for lack of efficacy, change in the background regimen, change in ART without the consent of the Protocol Team, and discontinuation for non-treatment related reasons with the last HIV RNA $\geq 400/50/LLQ$ c/mL.

a Results of <200 c/mL from HIV-1 RNA testing using an LLOD of 200 c/mL were censored to >50 c/mL in this analysis

Antiviral activity at Weeks 24 and 48 from P1093 was similar to that seen in the similarly designed treatment-experienced adult DTG study, SAILING, when using a 400 c/ml threshold [Cahn, 2013; NCT01231516, 2019]. The slightly lower efficacy seen in P1093 as compared to SAILING at Week 24 using a 50 c/mL threshold was driven by participants <2 years of age entering P1093 with high HIV-1 RNA levels (>6 log₁₀ c/mL). For these young children with high HIV-1 viral burden at the onset of treatment, 24 weeks may not be sufficient time to reduce the viral burden to <1.7 log₁₀ c/mL.

The efficacy results seen in P1093 surpassed those from 2 contemporary pediatric dose finding studies conducted in treatment-experienced patients. For IMPAACT P1066, a pediatric study of similar design, evaluating the PK, safety, and efficacy of RAL in ages 2 to <18 years, Week 24 and 48 antiviral results were 54% and 57%, respectively achieving HIV-1 RNA <50 c/mL [Nachman, 2014]. PRINCE-2 is a pediatric study evaluating safety and efficacy of boosted ATV in children ages 3 months to <11 years [Cotton, 2018]. Efficacy results at Week 24 and 48 were 47% and 43%, respectively achieving HIV-1 RNA <50 c/mL.

P1093 Antiviral Response in Study P1093 Compared to that of Adult Data from the SAILING Study (ING111762, Snapshot Analysis)

P1093^a

SAILING^b

| | | PD Efficacy Population (N=58) | Per Protocol Population (N=354) |
|---------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | Week 24 | n/N (%) | n/N (%) |
| | Proportion of participants with HIV RNA <50 c/mL | 36/58 (62) | 281/354 (79) |
| | Proportion of participants with HIV RNA <400 c/mL | 50/58 (86) | 307/354 (87) |
| | | | |
| | Week 48 | n/N (%) | n/N (%) |
| | Proportion of participants with HIV RNA <50 c/mL | 16/24 (67) | 251/354 (71) |
| | Proportion of participants with HIV RNA <400 c/mL | 18/24 (75) | 278/354 (79) |
| | Note: n/N=number of responders/number of participants | | |
| | a PD Efficacy Population from P1093 | | |
| | b Cahn, 2013 and public results database for NCT01231516, 2019 | | |
| | Full description of efficacy analyses is found in the Clinical Study Report. | | |
| 22. Safety results | Overall, the safety results support that DTG, administered to infants, children and adolescents was well-tolerated when administered concomitantly with OBT. Compared to adults, no new safety issues were identified in these pediatric participants; generally, the nature of AEs reported, and timing of reporting was consistent with the safety profile of DTG established in adults or reflective of the patient population. | | |
| | Full description of safety analyses is found in the Clinical Study Report. | | |
| 23. Conclusion (summary) | Study Population <ul style="list-style-type: none"> • The demographic and Baseline characteristics of the AT Population were similar to that of the PD Population with a good distribution of enrollment across the weight bands. • The P1093 study population was very diverse with key differences in Baseline factors that potentially help explain some of the differences observed in the safety findings (e.g. younger participants were primarily from LMIC locations). • Over 90% of participants in both the AT and PD population had prior ART experience, whether for treatment or prophylaxis. NRTI use was most common, followed by PI use. | | |

Pharmacokinetics

- The maximum doses per weight band evaluated with intensive PK:
 - All met AUC_{0-24h} target
 - The majority (6/7) met the GM C_{24h} target
 - Met the primary objective of the study in achieving adult-equivalent exposures.
- There was consistency between formulations in terms of their PK outcomes, allowing for the bioavailability difference between FCTs, granules, and DTs.
- C_{max} concentrations were relatively higher in pediatric participants when compared to adult C_{max} values following 50 mg once daily dose but within the highest exposures seen with adult dosing.
- The observed pre-dose concentrations at Week 4 were in general relatively higher when administered without regard to food.
- The data, and their matching of adult exposures, provide strong justification for their use in determining effective pediatric dosing regimens. These data and the subsequent predictive simulation from a PopPK model characterizing DTG PK from adult to pediatric participants ≥ 3 kg will provide recommendations for final dosing.


Safety

In HIV-1 infected infants, children, and adolescents ≥ 4 weeks to < 18 years of age, DTG administered as an FCT or DT in combination with an OBT:

- Demonstrated no safety events that led to rejection of a tested dose.
- Demonstrated no safety events that led to permanent withdrawal from study drug.
- Showed no additional safety concerns compared to adults.

Efficacy

- HIV-1 RNA suppression to < 400 c/mL and < 50 c/mL at Week 24 and Week 48 offers supporting evidence that exposures observed in P1093 provide adequate antiviral activity.
- Efficacy results by enrollment weight band, age cohort, drug formulation or ARV history demonstrated favorable antiretroviral effects at Week 24 and Week 48.

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• Immunological benefit was demonstrated by median change in CD4+ percent from Baseline through Week 24 and Week 48.• The antiviral activity observed at <400 c/mL is comparable to that seen in a similar treatment-experienced adult DTG study through Week 24 and Week 48. <p>Virology</p> <ul style="list-style-type: none">• In P1093, the rate of PDVF was relatively low for this diverse pediatric population.• The IN emergent substitutions seen at PDVF were similar to those detected in treatment-experienced adults failing DTG treatment. <p>Palatability and Acceptability</p> <ul style="list-style-type: none">• The DT formulation taste was acceptable to most respondents (>98% rated the palatability as average or better) and there were few problems with preparation (<3%) or administration (<2%). |
| Applicant (Marketing Authorization Holder) |  <hr/> <p>Signature</p> <hr/> <p>Baptiste Rousseau Project Manager, Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p> <p>20 August 2024</p> |

Звіт про клінічне випробування – 1

| | |
|--|--|
| 1 Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | TIBIKЕЙ, таблетки, що диспергуються, по 5 мг |
| 2 Заявник на РП | ViiV Хелскер ЮК Лімітед, Велика Британія (ViiV Healthcare UK Limited, UK) |
| 3 Виробник | Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс, Велика Британія (Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK) Глаксо Веллком С.А., Іспанія (виробник для випуска серії) (Glaxo Wellcome S.A., Spain (batch release site)) |
| 4 Проведені дослідження | <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати |
| 4.1. Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). |
| 5 Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | <p>Фаза I/II, мульти-центрове, відкрите дослідження фармакокінетики, безпеки, переносимості і противірусної активності GSK1349572, нового інгібітора інтегрази в комбінації схем лікування немовлят, дітей і підлітків, інфікованих ВІЛ-1, Когорта I-V, проміжний звіт (ING112578, P1093, IMPAACT 1093).</p> <p>Інші вторинні звіти, що пов'язані з цими дослідженнями, перелічені нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Комбіноване резюме фармакокінетичних даних долутегравіру в плазмі, отриманих у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів дитячого віку в ході досліджень ING112578 (P1093) та 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (CT code: Pooled NCA Report (2019N422597_00)). - Популяційний фармакокінетичний аналіз та аналіз «експозиція-відповідь» для долутегравіру у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів дитячого віку в дослідженнях ING112578 (IMPAACT P1093) та 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (CT code: PopPK & Safety E-R Report (2019N424147_00)). - Аналіз плазмової експозиції та відповіді на вірусне навантаження для долутегравіру у ВІЛ-1-інфікованих дітей у дослідженні ING112578 (IMPAACT P1093) (CT code: Efficacy E-R Report (2019N424148_00)). |
| 6 Фаза клінічного випробування | Фаза I/II |
| 7 Період проведення клінічного випробування | 3 [20 квітня 2011 р.] — [продовжується] |

| | |
|--|--|
| 8 Країни, де проводилося клінічне випробування | Ботсвана, Бразилія, Кенія, Південна Африка, Танзанія, Таїланд, США, Уганда та Зімбабве. |
| 9 Кількість досліджуваних | <p>Станом на дату припинення збору даних, 30 квітня 2019 р., загалом у дослідження було зараховано 161 учасника. Популяція пацієнтів, які отримали лікування (АТ), включає 159 учасників, оскільки 2 учасники були зараховані у день фіксування даних та були виключені з цих аналізів.</p> <p>Популяція для оцінки ефективності запропонованої дози (PD) включає підгрупу з 58 учасників з популяції АТ, які отримували DTG у запропонованій дозі, яких було включено у дослідження принаймні за 24 тижні до узгодженої дати припинення збору даних для оцінки ефективності.</p> <p>Результати включають усі вікові когорти від I до V-DT; результати переважно представлені за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла, які були відкриті для дітей з масою діла від 3 кг до ≥ 35 кг.</p> |
| 10 Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Первинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підібрати дозу для кожної лікарської форми DTG для тривалого застосування у немовлят, дітей та підлітків, що забезпечуватиме досягнення рівня впливу, який відповідає дозі DTG 50 мг один раз на добу у дорослих. • Визначити безпеку та переносимість DTG у ВІЛ-1-інфікованих немовлят, дітей та підлітків протягом 24 та 48 тижнів. • Оцінити ФК DTG у рівноважній концентрації в комбінації з ОВТ у ВІЛ-1-інфікованих немовлят, дітей та підлітків, які отримували лікування, та які не отримували лікування, щоб визначити дозу DTG, за якої досягаються цільові ФК параметри C_{24h} та AUC_{0-24h} у цій популяції. <p>Вторинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити протівірусну активність DTG у комбінації з ОВТ шляхом вимірювання вірусологічної відповіді у немовлят, дітей та підлітків через 24 та 48 тижнів. • Оцінити вплив на імунологічну відповідь за період від вихідного рівня до 24 та 48 тижнів. • Оцінити зміни генотипу та фенотипу ВІЛ-1 у відповідь на DTG та інші компоненти ОВТ у пацієнтів з вірусологічно неефективністю. • Визначити рівень впливу DTG, його варіабельність та клінічні коваріати, що впливають на розподіл DTG (наприклад, вік, маса тіла) з використанням інтенсивного та вибіркового відбору зразків та популяційного фармакокінетичного аналізу. • Визначити безпеку та переносимість DTG при застосуванні протягом тривалого часу (≥ 48 тижнів) у ВІЛ-1-інфікованих немовлят, дітей та підлітків. • Вивчити взаємозв'язок між впливом DTG та протівірусною активністю. • Оцінити ФК, безпеку та переносимість DTG при дозуванні відповідно до діапазону маси тіла. |
| 11 Дизайн клінічного випробування | <p>P1093 — це багатоцентрове, відкрите, непорівняльне дослідження фази I/II з оцінки ФК параметрів, безпеки, переносимості та ефективності DTG у педіатричних популяціях.</p> <p>Спочатку учасників почали послідовно зараховувати до вікових когорт для оцінки різних лікарських форм, як показано нижче:</p> <p>Когорта I: Підлітки віком від ≥ 12 до < 18 років (лікарська форма у вигляді таблеток);</p> |

Когорта ІА: Діти віком від ≥ 6 до < 12 років (лікарська форма у вигляді таблеток);
 Когорта ІВ: Діти віком від ≥ 6 до < 12 років (лікарська форма для дітей*);
 Когорти ІІІ: Діти віком від ≥ 2 до < 6 років (лікарська форма для дітей*);
 Когорта ІІІ-ДТ: Діти віком від ≥ 2 до < 6 років (лікарська форма для дітей*);
 Когорта ІV: Діти віком від ≥ 6 місяців до < 2 років (лікарська форма для дітей*);
 Когорта ІV-ДТ: Діти віком від ≥ 6 місяців до < 2 років (лікарська форма для дітей*);
 Когорта V-ДТ: Немовлята віком від ≥ 4 тижнів до < 6 місяців (лікарська форма для дітей*);
 * Примітка: Лікарські форми для дітей, що оцінюються у цьому дослідженні, включають гранули DTG, які були відновлені до пероральної суспензії з вмістом DTG 1,6 мг/мл, а також 5 мг у диспергованій таблетці. Розробка гранул DTG більше не проводиться. Діти з когорти І та когорти ІА отримували тільки лікарську форму DTG у вигляді таблеток.

Через щораз більшу кількість міжнародних рекомендацій щодо дозування у дітей незалежно від віку, до протоколу (версія 5.0) також було включено набір достатньої кількості учасників для аналізу дозування відповідно до діапазону маси тіла, як показано нижче:
 від 3 до < 6 кг;
 від 6 до < 10 кг;
 від 10 до < 14 кг;
 від 14 до < 20 кг.

12 Основні критерії включення

Основні критерії включення: немовлята, діти та підлітки віком від ≥ 4 тижнів до < 18 років на момент включення в дослідження, які отримували АРТ або не отримували лікування, з підтвердженою ВІЛ-1 інфекцією та ОВТ, до складу якої входив принаймні 1 повністю активний препарат для учасників, які отримували АРТ.

13 Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Учасники спочатку отримували таблетки DTG (у дозуванні 10 мг, 25 мг та 50 мг) один раз на добу згідно з наведеними нижче дозами відповідно до діапазону маси тіла, щоб досягти концентрації препарату ~ 1 мг/кг (співставна доза до 50 мг один раз на добу, що застосовується у ВІЛ-1-інфікованих дорослих).

Дозування таблеток DTG, вкритих плівковою оболонкою, у когорті І та ІА

| Діапазон маси тіла (кг) | Доза (мг) | Кількість прийнятих таблеток | Доза у мг/кг для нижньої межі діапазону маси тіла у пацієнтів | Доза у мг/кг для верхньої межі діапазону маси тіла у пацієнтів |
|-------------------------|-----------|---|---|--|
| 15 - < 20 | 20 | Дві таблетки по 10 мг | 1,33 | 1,00 |
| 20 - < 30 | 25 | Одна таблетка по 25 мг | 1,25 | 0,83 |
| 30 - < 40 | 35 | Одна таблетка по 10 мг ТА одна таблетка по 25 мг | 1,17 | 0,88 |
| ≥ 40 | 50 | Одна таблетка по 50 мг | 1,25 | $\leq 1,25$ |

Для когорти III-DT початкова стартова доза диспергованих таблеток DTG була розрахована приблизно на рівні 0,8 мг/кг з максимальною дозою 30 мг, але згодом була збільшена. Для когорти IV-DT початкова стартова доза диспергованих таблеток DTG була розрахована на рівні 1,25 мг/кг з максимальною дозою 30 мг, але згодом була збільшена. Для когорти V початкова доза диспергованих таблеток DTG була розрахована на рівні 1,25 мг/кг та була прийнята. У наведеній далі таблиці показано остаточні оцінені дози.

Дозування диспергованих таблеток у когортах III-DT, IV-DT, V-DT

| Вік | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла (кг) | Доза (мг) | Доза (мг/кг) | |
|--------------------------------------|--|-----------|------------------|------------------|
| | | | низька маса тіла | висока маса тіла |
| від ≥ 4 тижнів до < 6 місяців | 3 – < 6 | 5 | 1,67 | 0,83 |
| | 6 – < 10 | 10 | 1,67 | 1,00 |
| від ≥ 6 місяців | 3 – < 6 | 10 | 3,33 | 1,67 |
| | 6 – < 10 | 15 | 2,50 | 1,50 |
| | 10 – < 14 | 20 | 2,00 | 1,43 |
| | 14 – < 20 | 25 | 1,79 | 1,25 |
| | ≥ 20 | 30 | 1,50 | |

У всіх когортах учасникам, які отримували одночасно рифампін, EFV, FPV/r або TPV/r, після проведення інтенсивного відбору зразків для оцінювання ФК було рекомендовано збільшити дозу DTG до 2 р/д.

14 Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Н/З

15 Супутня терапія

DTG призначали на додаток до обраної дослідником оптимізованої фонові терапії (ОВТ). Усі схеми ОВТ мали містити принаймні один повністю активний АРВ-препарат та один додатковий АРВ-препарат. Активність АРВ-препаратів визначали шляхом скринінгу генотипу у поєднанні з інформацією про АРТ за даними анамнезу. Схеми ОВТ, використані у цьому дослідженні, описані у звіті про дослідження.

16 Критерії оцінки ефективності: : Первинною кінцевою точкою була токсичність до Тижня 24, а первинною змінною відповіді на лікування були показники ФК (AUC0-24).

17 Критерії оцінки безпеки Вторинні кінцеві точки включали безпеку, переносимість, інші змінні ФК та протівірусну активність до Тижня 48.

18 Статистичні методи: Вплив на цільову популяцію (GM) для показника C24h становив 995 нг/мл з допустимим діапазоном 697–2260 нг/мл, а вплив на цільову популяцію (GM) для цільового показника AUC0-24h становив 46 мкг*г/мл з допустимим діапазоном 37–134 мкг*г/мл

Аналізи ключових вторинних кінцевих точок включали вірусологічні результати за даними РНК ВІЛ-1 (копій/мл), оцінені за період до Тижнів 24 та 48. В обох цих моментах часу первинне визначення вірусологічного результату буде розраховуватися відповідно до алгоритму одномоментної оцінки. Учасників буде віднесено до групи з вірусологічною неефективністю, якщо у них будуть відсутні дані РНК ВІЛ-1 протягом періоду навколо моменту часу, що підставляє інтерес.

Дизайн цього дослідження було розроблено для підбору дози DTG для тривалого застосування у немовлят, дітей та підлітків за даними ФК, безпеки та переносимості. Наведені дані НЯ були узагальнені та представлені за когортами, групами дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування та застосовуваною лікарською формою: усі НЯ; НЯ за ступенем тяжкості; НЯ 3-го ступеня або вище, пов'язані з препаратом; СНЯ з летальним наслідком та без летального наслідку 3-го ступеня або вище; НЯ, що призвели до скасування препарату. СНЯ були узагальнені для періоду під час терапії. Середні значення та зміни від вихідного рівня для даних лабораторних аналізів та основних фізіологічних показників (включно зі зростом та масою тіла) були також узагальнені.

НЯ були також узагальнені за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент початку проявів НЯ. Ці аналізи проводилися лише для учасників, які отримували лікарську форму диспергованих таблеток, і включали декілька явищ, якщо учасники повідомляли про нове НЯ, перебуваючи у групі дозування з вищим діапазоном маси тіла. Частота явищ, скоригована за тривалістю впливу, та 95 % ДІ були розраховані тільки для цих аналізів груп дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент початку проявів НЯ для учасників, які отримували лікарську форму диспергованих таблеток.

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

Вихідні демографічні показники за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування у дослідженні P1093 (популяція АТ)

| Демографічні дані | від 3 до <6 кг (N=17) | від 6 до <10 кг (N=37) | від 10 до <14 кг (N=25) | від 14 до <20 кг (N=26) | від 20 до <25 кг (N=14) | від 25 до <35 кг (N=12) | ≥35 кг (N=28) | Загальна кількість пацієнтів (N=159) |
|--|--------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|---|
| Вік у місяцях, медіана (діапазон) | 3,0 (1–10) | 12,0 (3–71) | 32,0 (19–59) | 64,5 (31–92) | 92,0 (65–139) | 128,0 (118–184) | 160,0 (124–214) | 50,0 (1–214) |
| Стать, n (%) | | | | | | | | |
| Чоловіча | 5 (29,4) | 20 (54,1) | 11 (44,0) | 17 (65,4) | 13 (92,9) | 6 (50,0) | 8 (28,6) | 80 (50,3) |
| Жіноча | 12 (70,6) | 17 (45,9) | 14 (56,0) | 9 (34,6) | 1 (7,1) | 6 (50,0) | 20 (71,4) | 79 (49,7) |
| ІМТ (кг/м ²), медіана (діапазон) | 14,6 (12,1–17,0) | 16,2 (10,8–20,3) | 15,6 (13,0–22,0) | 15,2 (13,9–19,2) | 15,1 (14,2–17,0) | 16,7 (14,2–18,0) | 20,7 (15,7–39,3) | 16,0 (10,8–39,3) |
| Маса (кг), медіана (діапазон) | 5,0 (3,7–5,8) | 7,7 (6,0–9,9) | 12,0 (10,1–13,8) | 16,6 (14,2–19,8) | 22,3 (20,5–24,7) | 30,7 (26,6–33,9) | 50,6 (35,7–91,0) | 14,2 (3,7–91,0) |
| Етнічна приналежність, n (%) | | | | | | | | |
| Іспанського або латино-американського походження | 3 (17,6) | 4 (10,8) | 4 (16,0) | 8 (30,8) | 4 (28,6) | 2 (16,7) | 9 (32,1) | 34 (21,4) |
| Расова приналежність, n (%) | | | | | | | | |
| Азіати | 2 (11,8) | 5 (13,5) | 4 (16,0) | 1 (3,8) | 2 (14,3) | 4 (33,3) | 3 (10,7) | 21 (13,2) |
| Корінний житель Гавайських або інших | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7,1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,6) |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|------------|--|
| тихоокеанських островів | | | | | | | | | |
| Негроїдна або афроамериканська раса | 12 (70,6) | 28 (75,7) | 19 (76,0) | 20 (76,9) | 8 (57,1) | 5 (41,7) | 14 (50,0) | 106 (66,7) | |
| Європеїдна раса | 0 (0) | 1 (2,7) | 2 (8,0) | 1 (3,8) | 1 (7,1) | 1 (8,3) | 9 (32,1) | 15 (9,4) | |
| Інше | 3 (17,6) | 3 (8,1) | 0 (0) | 4 (15,4) | 2 (14,3) | 2 (16,7) | 2 (7,1) | 16 (10,1) | |

20 Результати фармакокінетичних досліджень

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

ФК параметри для дітей, які отримували DTG у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою (FCT), відповідно до протоколу, визначених натще у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування, продемонстрували, що дози 35 мг та 50 мг були достатніми для досягнення цільових рівнів впливу для їхніх відповідних груп дозування згідно з діапазоном маси тіла на момент зарахування.

Для початкової групи дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування від 20 до <40 кг, у дозах 25 мг та 35 мг DTG FCT, показник AUC_{0-24h} був співставний з показником рівнів впливу у дорослих, але показник C_{24h} був на 70 % менше від цільових рівнів впливу у групі дозування відповідно до діапазону маси тіла від 20 до <30 кг. Ці дані, а також аналіз ПопФК є основою для поточних схвалень дозувань для вагових категорій ≥30 кг у США та ≥15 кг в ЄС та інших країнах.

Дисперговані таблетки

У цьому дослідженні дисперговані таблетки (DT) оцінювалися у когортах III-DT, IV-DT та V-DT (в учасників віком від ≥4 тижнів до <6 років).

- Максимальні дози на групу дозування відповідно до діапазону маси тіла оцінювалися з проведенням інтенсивного відбору зразків для оцінювання ФК:
 - Усі відповідали цільовому показнику AUC_{0-24h}. ФК DT була охарактеризована у дітей з масою тіла <20 кг. Більшість (6/7) оцінюваних доз відповідали цільовому показнику AUC_{0-24h}. Менша кількість доз відповідали цільовому показнику C_{24h}, хоча більшість найвищих доз, оцінених за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування, відповідали цільовому показнику C_{24h}.
 - Допустимий діапазон для GM цільового показника C_{24h} обраний на рівні 697–2260 нг/мл. Більшість доз (6/7) відповідали GM цільового показника C_{24h}
 - Досягнуто основну мету дослідження у рівнях впливу, еквівалентних у дорослих.
- Спостерігається чітка залежність вік/маса тіла для ФК DTG. Це відображає зниження кліренсу препарату зі зниженням маси тіла.
 - Дози відповідали очікуваній аллометричній залежності, що відповідає іншим видам терапії у дітей.

- Остаточні досліджувані дози були вищими, ніж встановлена доза для дорослих (~0,7 мг/кг для дорослого з масою тіла 70 кг, який отримує 50 мг DTG FCT), і не змінювалися лінійно в межах групи дозування відповідно до діапазону маси тіла. У міру зниження маси тіла доза мг/кг збільшувалася з 6 до <10 кг.
- У групі діапазону маси тіла на момент зарахування від 3 до <6 кг доза (мг/кг) зменшилася в порівнянні з наступною групою найвищого діапазону маси тіла (від 6 до <10 кг), що відображає ефект дозрівання, який зазвичай спостерігається для більшості препаратів, що метаболізуються та призначаються дітям віком <1 року. Метаболічна зрілість також означала, що групу дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування від 6 до <10 кг було розділено за віком: молодші учасники (<6 місяців) отримували дисперговані таблетки по 10 мг, тоді як старші учасники отримували дисперговані таблетки у дозі до 15 мг.
- Спостерігалася узгодженість між лікарськими формами з огляду на ФК результати, що дозволило врахувати різницю у біодоступності між таблетками, вкритими плівковою оболонкою, гранулами та диспергованими таблетками.
 - Спостерігалася більша варіація значень C_{24h} у порівнянні з показниками AUC_{0-24h} або C_{max}.
 - За відносно низької кількості учасників у кожній групі дозування відповідно до діапазону маси тіла ця варіація може призвести до випадкових результатів, які не відображають дані більшої популяції та не узгоджуються з великим обсягом даних дослідження. Це може бути причиною нижчого, ніж очікувалося, GM показника C_{24h} для групи дозування відповідно до діапазону маси тіла від 14 до <20 кг, а також субпропорційного збільшення рівня впливу, що спостерігається при збільшенні дози у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла.
 - Аналіз за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла дає обмежене уявлення, оскільки кількість учасників у кожній групі дозування відповідно до діапазону маси тіла менша, ніж потрібна для проведення потужного аналізу. Краще розуміння варіації, впливу маси тіла та коваріат буде досягнуто при оцінці ефективності дози за всіма даними дослідження або при моделюванні попФК.
- Концентрації C_{max} були відносно вищими у дітей в порівнянні зі значеннями C_{max} у дорослих після застосування 50 мг один раз на добу, але в межах найвищого рівня впливу, що спостерігається при дозуванні у дорослих.
- Спостережувані концентрації перед застосуванням лікарського засобу на Тижні 4 загалом були відносно вищими при застосуванні препарату незалежно від прийому їжі.
- Отримані дані та їх відповідність рівням впливу у дорослих є вагомим обґрунтуванням їхнього застосування при визначенні ефективних режимів дозування у дітей. Ці дані та подальша прогностична імітація за допомогою моделі попФК, що характеризує за даними дорослих ФК DTG для дітей з масою тіла ≥3 кг, дозволять отримати рекомендації щодо остаточного дозування.

21 Результати оцінки ефективності

Противірусна та імунологічна активність до Тижня 24 та Тижня 48 у дослідженні P1093 (популяція для оцінки ефективності запропонованої дози (PD))

| | Тиждень 24 N=58 | | Тиждень 48 N=24 | |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | n/N | % (95% ДІ) | n/N | % (95% ДІ) |
| Частка учасників з РНК ВІЛ <50 копій/мл ^a | 36/58 | 62,1 (48,4–74,5) | 16/24 | 66,7 (44,7–84,4) |
| Частка учасників з РНК ВІЛ <400 копій/мл | 50/58 | 86,2 (74,6–93,9) | 18/24 | 75 (53,3–90,2) |
| | Медіана (n*) | (Q1, Q3) | Медіана (n*) | (Q1, Q3) |
| Зміна кількості клітин CD4+ від вихідного рівня (клітин/мм) | 105 (57) | (-93, 338) | 149 (23) | (-17, 291) |
| Зміна відсотка клітин CD4+ від вихідного рівня | 5,1 (57) | (1, 9,3) | 8 (23) | (0, 11) |

Примітки:

- N = кількість учасників у кожній когорті;
 - n* = кількість учасників, які надали дані
 - Для бінарних кінцевих точок: n/N з % (95% ДІ) повідомлялося для кожної когорти, де n/N=кількість пацієнтів, які відповідали на лікування/кількість учасників.
 - Для безперервних кінцевих точок: повідомлялося про середні зміни першого та третього квантилів. Для безперервних кінцевих точок передбачався нормальний розподіл.
 - В аналізах РНК використовували алгоритм одномоментної оцінки.
 - Невдачі включають учасників з відсутніми даними через припинення участі у дослідженні внаслідок відсутності ефективності, зміни фонового режиму, зміни АРТ без згоди дослідницької групи, а також припинення участі у дослідженні з причин, не пов'язаних із лікуванням, при останньому рівні РНК ВІЛ $\geq 400/50/LLQ$ (нижньої межі кількісного визначення) копій/мл.
- a Результати <200 копій/мл, отримані при тестуванні РНК ВІЛ-1 з використанням нижньої межі визначення (LLOD) 200 копій/мл, були цензуровані до показника >50 копій/мл у цьому аналізі

Противірусна активність на Тижнях 24 та 48 у дослідженні P1093 була подібна активності, що спостерігалася у дослідженні DTG, SAILING, з подібним дизайном за участю дорослих, які отримували лікування, при використанні порогового рівня 400 копій/мл [Cahn, 2013; NCT01231516, 2019]. Дещо менша ефективність, що спостерігалася у дослідженні P1093 у порівнянні з дослідженням SAILING на Тижні 24 з використанням порогового рівня 50 копій/мл, була обумовлена участю у дослідженні P1093 учасників віком <2 років з високими рівнями РНК ВІЛ-1 ($>6 \log_{10}$ копій/мл). Для цих немовлят з високим вірусним навантаженням ВІЛ-1 на момент початку лікування 24 тижнів може бути недостатньо для зниження вірусного навантаження до $<1,7 \log_{10}$ копій/мл.

Результати оцінки ефективності, отримані у дослідженні P1093, перевершили результати двох сучасних досліджень з підбору дози у дітей, проведених за участю пацієнтів, які отримували лікування. У IMPAACT P1066, педіатричному дослідженні з подібним дизайном, у якому оцінювалася ФК, безпека та ефективність RAL у дітей віком від 2 до <18 років, результати противірусної активності на Тижні 24 та 48 становили 54% та 57%, відповідно, з досягненням рівня РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл [Nachman, 2014]. PRINCE-2 — це педіатричне дослідження, у якому оцінюється безпека та ефективність посиленої ATV у дітей віком від 3 місяців до <11 років

[CottonError! Reference source not found., 2018]. Результати оцінки ефективності на Тижнях 24 та 48 становили 47% та 43%, відповідно, з досягненням рівня РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл.

P1093 протівірусна відповідь у дослідженні P1093 у порівнянні з даними дослідження SAILING у дорослих (ING111762, одномоментний аналіз)

| | P1093 ^a Популяція для оцінки ефективності PD (N=58) | SAILING ^b Популяція пацієнтів без відхилень від протоколу (N=354) |
|--|---|---|
| Тиждень 24 | n/N (%) | n/N (%) |
| Частка учасників з РНК ВІЛ <50 копій/мл | 36/58 (62) | 281/354 (79) |
| Частка учасників з РНК ВІЛ <400 копій/мл | 50/58 (86) | 307/354 (87) |
| | | |
| Тиждень 48 | n/N (%) | n/N (%) |
| Частка учасників з РНК ВІЛ <50 копій/мл | 16/24 (67) | 251/354 (71) |
| Частка учасників з РНК ВІЛ <400 копій/мл | 18/24 (75) | 278/354 (79) |

Примітка: n/N=кількість пацієнтів, які відповіли на лікування/кількість учасників

a Популяція для оцінки ефективності PD у дослідженні P1093

b SahnError! Reference source not found., 2013 та загальнодоступна база даних результатів для NCT01231516Error! Reference source not found., 2019

Повний опис аналізу ефективності наведено у звіті клінічного дослідження.

22 Результати оцінки безпеки

Загалом результати оцінки безпеки підтверджують, що DTG, призначений немовлятам, дітям і підліткам, добре переносився при одночасному застосуванні з ОВТ. У порівнянні з дорослими у дітей не було ідентифіковано нових проблем безпеки; загалом характер повідомлених НЯ та час повідомлення відповідали профілю безпеки DTG, встановленому у дорослих, або відображали популяцію пацієнтів.

Повний опис аналізів безпеки наведено у звіті клінічного дослідження.

23 Висновок (резюме)

Досліджувана популяція

- Демографічні та вихідні характеристики популяції АТ були подібними до характеристик популяції РД з рівномірним розподілом зарахування учасників між групами дозування відповідно до діапазону маси тіла.
- Досліджувана популяція у дослідженні Р1093 була дуже різноманітною з основними відмінностями у вихідних факторах, які потенційно можуть допомогти пояснити деякі відмінності, що спостерігаються у даних з безпеки (наприклад, молодші учасники були переважно з країн з низьким/середнім рівнем доходів).
- Понад 90% учасників в обох популяціях АТ та РД раніше отримували АРТ для лікування або профілактики. Частіше застосовувалися НІЗТ, далі ІІ.

Фармакокінетика

- Максимальні дози на групу дозування відповідно до діапазону маси тіла оцінювалися з проведенням інтенсивного відбору зразків для оцінювання ФК:
 - Усі відповідали цільовому показнику AUC_{0-24h}.
 - Більшість доз (6/7) відповідали GM цільового показника C_{24h}
 - Досягнуто основну мету дослідження у рівнях впливу, еквівалентних у дорослих.
- Спостерігалася узгодженість між лікарськими формами з огляду на ФК результати, що дозволило врахувати різницю у біодоступності між таблетками, вкритими плівковою оболонкою, гранулами та диспергованими таблетками.
- Концентрації C_{max} були відносно вищими у дітей в порівнянні зі значеннями C_{max} у дорослих після застосування 50 мг один раз на добу, але в межах найвищого рівня впливу, що спостерігається при дозуванні у дорослих.
- Спостережувані концентрації перед застосуванням лікарського засобу на Тижні 4 загалом були відносно вищими при застосуванні препарату незалежно від прийому їжі.
- Отримані дані та їх відповідність рівням впливу у дорослих є вагомим обґрунтуванням їхнього застосування при визначенні ефективних режимів дозування у дітей. Ці дані та подальша прогностична імітація за допомогою моделі попФК, що характеризує за даними дорослих ФК DTG для дітей з масою тіла ≥ 3 кг, дозволять отримати рекомендації щодо остаточного дозування.

Безпека

У ВІЛ-1-інфікованих немовлят, дітей та підлітків віком від ≥ 4 тижнів до < 18 років DTG призначається у вигляді FCT або DT у комбінації з ОВТ:

- Продемонстровано відсутність явищ, пов'язаних з безпекою, що призвели до відхилення досліджуваної дози.
- Продемонстровано відсутність явищ, пов'язаних з безпекою, що призвели до повного скасування досліджуваного препарату.
- Не було показано додаткових проблем безпеки у порівнянні з дорослими.

Ефективність

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Пригнічення РНК ВІЛ-1 до рівня <400 копій/мл та <50 копій/мл на Тижні 24 та Тижні 48 є підтверджувальним доказом того, що рівні впливу, які спостерігалися у дослідженні P1093, забезпечують достатню противірусну активність. • Результати оцінки ефективності за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла, віковою когортою, лікарською формою або застосування АРВ терапії в минулому продемонстрували сприятливі антиретровірусні ефекти на Тижні 24 та Тижні 48. • Імунологічна користь була продемонстрована за медіанною зміною відсотка клітин CD4+ від вихідного рівня за період до Тижня 24 та Тижня 48. • Противірусна активність, що спостерігається при рівні <400 копій/мл, співставна з активністю, що спостерігається в подібному дослідженні DTG у дорослих, які раніше отримували лікування, за період до Тижня 24 та Тижня 48. <p>Вірусологія</p> <ul style="list-style-type: none"> • У дослідженні P1093 частота PDVF була відносно низькою для цієї різноманітної педіатричної популяції. • Поява замін ІН, що спостерігаються при PDVF, була подібною до замін, що були виявлені при неефективності застосування DTG у дорослих, які раніше отримували лікування. <p>Оцінка задоволеності смаковими якістьми та переносимості лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> • Смак диспергованих таблеток був прийнятним для більшості респондентів (>98% оцінили смакові якості на середньому рівні або краще); проблем з приготуванням (<3%) або прийомом (<2%) спостерігалось небагато. |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p>_____</p> <p>Підпис</p> <p>_____</p> <p>Baptiste Rousseau Менеджер проєктів, Відділ регуляторних питань ВііВ Хелскеа</p> <p>20 серпня 2024</p> |

Переклад виконав:

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





Clinical Trial Report-2

| | |
|---|--|
| 1. Name of medicinal product (number of license if available) | TIVICAY dispersible tablets 5 mg |
| 2. MA applicant | ViiV Healthcare UK Limited, UK |
| 3. Manufacturer | Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK Glaxo Wellcome S.A., Spain (batch release site) |
| 4. Conducted Trials <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No justify, if no | |
| 4.1. Type of medicinal product according on which the registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). |
| 5. Full name of CT, CT code | <p>ODYSSEY (PENTA 20): A Randomized Trial of Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care in Children with HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART: Pharmacokinetic Sub-studies</p> <p>Other secondary reports associated with this study are listed below:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Combined Summary of Plasma Dolutegravir Pharmacokinetic Data Collected in HIV-1 Infected Pediatric Subjects in Studies ING112578 (P1093) and 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (Pooled NCA Report (CT code: 2019N422597_00)) - Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for dolutegravir in HIV-1 infected pediatric subjects in studies ING112578 (IMPAACT P1093) and 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (PopPK & Safety E-R Report (CT code: 2019N424147_00)) |
| 6. CT phase | II/III |
| 7. CT period | 03-JUL-2018 - ongoing |
| 8. Countries of CT sites | Zimbabwe, Uganda |
| 9. Number of subjects | 99 |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <ul style="list-style-type: none"> • To provide PK data for children in the 3 WHO weight bands <14 kg (Lower WB-PK1) • To provide PK data with DTG 25 mg (FCTs) in children 14 to <20 kg and 20 to <25 kg (WB- |

| | |
|------------------|---|
| | <p>PK1, part I)</p> <ul style="list-style-type: none"> • To provide PK data with DTG dosed at 25 mg (DTs) in children 14 to <20 kg and 30 mg (DTs) or 50 mg (FCTs) in children 20 to <25 kg (WB-PK1, part II) • To provide PK data with DTG 25 mg, 35 mg, and 50 mg FCT in across-over design in children 25 to <40 kg (WB-PK2, completed) • To provide safety data for new dosing |
| 11. Design of CT | <p>ODYSSEY is an ongoing, open-label, multicenter, randomized (1:1), non-inferiority, Phase II/III, 96-week, 2-arm clinical trial to compare the efficacy and toxicity of DTG plus 2 NRTIs vs. standard of care in HIV-infected children aged less than 18 years who are starting first-line ART (ODYSSEY A) or switching to second-line ART(ODYSSEY B).Participants were enrolled in 2 different strata depending on their previous ART experience:</p> <p>ODYSSEY A: pediatric participants starting first-line ART ODYSSEY B: pediatric participants starting second-line ART.</p> <p>Within each stratum, participants were randomized 1:1 to either DTG-based ART (DTGArm) or standard of care (bPI-, or NNRTI-, or INSTI-based ART; Standard of Care Arm). ARVs were dosed according to WHO weight band-based dosing recommendations and/or national dosing recommendations [WHO, 2016a; WHO, 2018].</p> <p>DTG in the PK sub-studies was dosed using WHO weight bands. The NRTI choice in participants who were starting second-line ART depended on the history of previously used NRTIs and the resistance profile, if performed (see Section 4.5.1). Treatment was open-label and dispensed at randomization for 4 weeks and then at maximum 12-week intervals.PK Sub-studies: WB-PK1 and Crossover WB-PK2 Figure 1 and Figure 2 in the CSR illustrate the details of the planned study design and participant flow for the PK sub-studies, which were embedded in the ongoing ODYSSEY study.</p> <p>Participants entered the ODYSSEY study and, following at least 7 days of DTG dosing, may have subsequently entered the PK sub-studies. Participants <14 kg had to consent to PK (if allocated to DTG) before randomization. Participants starting doses that were not already in use in the ODYSSEY study (i.e. 25 mg FCT <20 kg in WB-PK1; all participants in WB-PK1 part II, and all participants on 50 mg FCT in WB-PK2) also had to consent to PK before starting the dose being evaluated. It is important to note that some of the PK sub-study participants, especially those who were older and heavier may have been in the ODYSSEY study for quite some time by the time they were enrolled in a PK sub-study. In such cases, some parameters (e.g., weight, height) at the time of PK sampling in the PK sub-study would</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>likely reflect their time on ARV treatment and be different from their Baseline on the ODYSSEY study. In this report, 'Baseline' always refers to characteristics at the start of the ODYSSEY study and not at the time of PK sampling. Details of the PK sub-studies (WB-PK1 and crossover WB-PK2) were as follows:</p> <p>WB-PK1: This sub-study evaluated DTG PK in participants <25 kg and was divided into 3 components. WB-PK1 part I evaluated the steady-state PK of DTG dosed as one 25 mg FCT once daily in participants weighing 14 to <20 kg and 20 to <25 kg (see Table 3). Participants were recruited to the sub-study until at least 16 participants (8 participants per weight band) had a single evaluable steady-state 24-hour intense PK profile. Subsequently in WB-PK1 part II, participants were enrolled at doses of 25 mg DT and 30 mg DT or 50 mg FCT in the 14 to <20 kg and 20 to <25 kg weight bands, respectively. At the time of the data cut-off, the 'WB-PK1 part II' and 'Lower WB-PK1' components of the sub-study remained open for recruitment until ≥ 8 evaluable PK curves were measured at doses shown in Figure 1.</p> <p>WB-PK2: In this crossover sub-study, the PK of 2 different DTG doses were assessed in participants weighing >25 kg in a sequential design within the same child. Participants weighing from 25 to <40 kg and taking DTG as described in the protocol (25 mg FCT for 25 to <30 kg weight band and 35 mg FCT for 30 to <40 kg weight band) were enrolled in the sub-study until at least 16 participants (at least 8 per weight band) had evaluable 24-hour PK profiles on their current dose. Thereafter, the DTG dose was changed to 50 mg FCT and a second 24-hour PK profile was obtained at least 1 week after crossing over to the 50 mg FCT dose. All participants are seen at Screening, Enrollment (Randomization, Week 0), and then at Weeks 2 (for participants 3 to <14 kg and those starting new DTG doses), 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, and at Week 96 (see Trial Assessment Schedule in the protocol). Participants are being followed-up in clinic every 12 weeks for a minimum of 96 weeks.</p> |
| 12. Main inclusion criteria | <p>Key inclusion criteria for the ODYSSEY study included pediatric participants aged between ≥ 28 days and <18 years of age and weighing ≥ 3 kg with confirmed HIV-1 infection. Participants in ODYSSEY A must have been planning to start first-line ART. Participants in ODYSSEY B must have been planning to start second-line ART defined as either: (i) switch of at least 2 ART drugs due to treatment failure; or (ii) switch of only the third agent due to treatment failure where drug sensitivity tests showed no mutations conferring NRTI resistance.</p> <p>In addition, participants in ODYSSEY B: Must have been treated with only 1 previous ART regimen. Single-drug substitutions in their previous</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>ART regimen for toxicity, simplification, changes in national guidelines, or drug availability were allowed. ODYSSEY B participants must have had at least 1 NRTI with predicted preserved activity available for a background regime.</p> <p>In countries where resistance tests are routinely performed, at least 1 active NRTI from TDF/TAF, ABC or ZDV should be chosen based on all resistance test results in the child (historic and recent). The interpretation of the mutations should be based on the up-to-date version of the Stanford HIV Drug Resistance Database (http://hivdb.stanford.edu/).</p> <p>In countries where resistance tests are not routinely performed, clinicians should follow national/WHO Guidelines. At least 1 new NRTI with presumed preserved activity (from ABC, TDF or ZDV) should be chosen (Section 5.1 of the protocol).</p> <p>Viral load ≥ 500 c/mL at Screening Visit or within 4 weeks prior to Screening.</p> <p>Note: Prior to Version 3.0, the viral load requirement was ≥ 1000 c/mL. Key exclusion criteria included history or presence of known allergy or contraindications to DTG, proposed available NRTI backbone, or proposed available standard of care third agent, hepatic impairment (as defined in protocol Section 3.2), anticipated need for hepatitis C virus therapy, pregnancy or breastfeeding, and evidence of lack of susceptibility to INSTIs or more than a 2-week exposure to ARVs of this class.</p> <p>Inclusion/Exclusion Criteria: PK Sub-studies</p> <p>Participants should have met the inclusion criteria for the main study (ODYSSEY A or ODYSSEY B), should have been randomized to DTG, and should have met the following additional inclusion criteria for the PK sub-studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight 3 to <25 kg for the WB-PK1 sub-study • Weight 25 to <40 kg for the WB-PK2 sub-study <p>Parents/caregivers and pediatric participants, where applicable, gave informed written consent. In addition to the exclusion criteria for the ODYSSEY study, the following participants were excluded from the PK sub-studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children who suffered from illnesses that could have influenced drug PK; i.e., severe diarrhea, vomiting, renal disease, or liver disease • Children treated with concomitant medications known to have interactions with DTG • Children with current severe acute malnutrition. |
| 13. Investigational medicinal product, method of administration, strength | Participants randomized to the DTG-containing regimen (DTG Arm) received DTG plus 2 NRTIs, with at least 1 NRTI having preserved activity. The choice of NRTI was at the clinician's discretion and |

depended on guidelines and drug availability (See Section 5.2 of the protocol on choice of NRTI backbone for the first and second-line ART in the participating sites). Options for drug regimens for ODYSSEY A and B:

- DTG + ABC + 3TC
- DTG + ZDV + 3TC
- DTG + TDF + 3TC (or FTC)
- DTG + TAF + 3TC (or FTC).

For ODYSSEY B participants, at least 1 of the NRTIs from ZDV, ABC, TDF, (or TAF) should have preserved activity (measured by resistance tests or presumed from the history of previous ART). The use of d4T or ddI was allowed where the listed NRTIs were contraindicated or not available.

For more details regarding treatments received by participants randomized to the DTG Arm in the ODYSSEY study, refer to Section 5.3 of the protocol. Doses of DTG used in the PK sub-studies are discussed in Section 1.2.1.

The IP in this study, was either commercially equivalent DTG FCTs (supplied as 10 mg, 25 mg, and 50 mg FCTs), DTG as a component of commercially equivalent DTG/ABC/3TC (supplied as 50/600/300 mg FCTs), or DTG as 5 mg DTs (Table 5). Participant level detail can be seen in Listing 5. Sites were instructed that all ODYSSEY medications must be dispensed in re-closable containers and be protected from and be free from contamination.

Specific instructions were given for the administration of DTG on PK days, depending on the formulation:

For FCTs, the participant was to be administered their HIV medications, starting with DTG, with exactly 100 mL of water for intake of all drugs at $t=0$. If a smaller or larger volume was given it was to be recorded on the CRF. For DTs, all tablets were to be dispersed in a small amount of water in a measuring cup, depending on the weight of the child: Dosing

| WHO Weight Bands (kg) | Administered DTG once daily (formulations and daily dose [mg]) | | DTG Dose (mg/kg) ^a |
|-----------------------|--|------------------------|-------------------------------|
| | 5 mg DT | 25 mg or 50mg FCT | |
| 3 to <6 | <6 months of age 1 (5 mg) ^b | -- | 1.6 to 0.83 |
| | ≥6 months of age 2 (10 mg) ^b | -- | 3.3 to 1.6 |
| 6 to <10 | 3 (15 mg) ^b | -- | 2.5 to 1.5 |
| 10 to <14 | 4 (20 mg) ^b | -- | 2.0 to 1.4 |
| 14 to <20 | 5 (25 mg) ^c | -- | 1.8 to 1.25 |
| 14 to <20 | -- | 1 x 25 mg ^d | 1.8 to 1.25 |
| 20 to <25 | -- | 1 x 25 mg ^d | 1.25 to 1.0 |
| 20 to <25 | -- | 1 x 50 mg ^e | 2.5 to 2.0 |
| 20 to <25 | 6 (30 mg) ^c | -- | 1.5 -1.2 |

a. Doses (mg/kg) are provided for respective formulation, no conversion made to account bioavailability difference between FCT and DT.

b. Lower WB-PK1

c. WB-PK1 part II

d. WB-PK1 part I

| | |
|--|---|
| 14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength | n/a for PK substudies |
| 15. Concomitant therapy | Full description is found in the Clinical Study Report. |
| 16. Efficacy evaluation criteria: | n/a - efficacy was not assessed in PK substudies. The DTG exposures observed for the specific doses/weight bands can be compared with adult exposures associated with antiviral efficacy observed in clinical trials; matching DTG C24h and AUC0-24h in an approach similar to the exposure matching sought in HIV pediatric dosing-finding trials. Adult efficacy can be bridged to pediatric patients by matching this drug exposure. |
| 17. Safety evaluation criteria: | Incidence of Grade 1 and 2 AEs leading to changes in ART regimen or withdrawal, ≥Grade 3 AE, SAEs, hematology and biochemistry laboratory parameters by weight bands (3 to <6, 6 to <10, 10 to <14, 14 to <20, 20 to <25, 25 to <30, and 30 to <40 kg) and by formulation. Proportion of participants who discontinued treatment due to AEs by weight bands (3 to <6, 6 to <10, 10 to <14, 14 to <20, 20 to <25, 25 to <30, and 30 to <40 kg). |
| 18. Statistical methods: | Sample Size Considerations At least 8 participants per weight band with evaluable PK curves on the investigated doses were planned to be enrolled. If any large difference in PK parameters within a weight band was observed in either sub-study, then recruitment of additional participants in the relevant weight band was considered. |

| | |
|---|---|
| | <p>Recruitment into the lower weight band PK sub-study was ongoing; therefore, there were less than 8 participants per weight band(3 to <14 kg weight bands) at the point of the data cut.</p> <p>Pharmacokinetic Analyses The primary goal of the weight band PK analysis was to find the appropriate and pragmatic DTG dosing which achieved the main PK parameters (AUC0-24h, C0, Cmin, Cmax, Ctough, C24h, Tmax, t1/2, Vd/F, and CL/F) comparable to adults and assess the PK, safety, and tolerability of DTG in pediatric participants from 3 to <40 kg using simplified formulations and WHO weight band-aligned dosing</p> <p>Further description is found in the Clinical Study Report.</p> |
| <p>19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)</p> | <p>All participants were Black-African and approximately half (52%) the participants were female. Median age was 7.6 years and ranged from 0 to 18 years of age; over half the participants (61%) were between 6 and 12 years of age. 48% of participants were treatment-naïve (starting first-line ART) and 52% of participants were treatment experienced (switching to second-line ART).The demographic characteristics of the Safety Intended DTG Dose Population were similar to that of the Safety Population</p> <p>Further description is found in the Clinical Study Report.</p> |
| <p>20. Pharmacokinetic results</p> | <p>Table 26 and Table 27 summarizes steady state PK parameters for all doses of DTG administered with FCT and DT formulations by weight band at time of PK sampling, respectively. The shading indicates values that are within the pediatric target ranges for C24h and AUC0-24h.</p> |

Table 26 Summary of PK Parameters by Weight Band at Time of Dosing, All Doses, after FCT Administration

| Dose (mg) FCT | Weight Band | N | PK Parameters GM [%CVb] | | | |
|---------------------------|--------------|----|----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| | | | Cmax (µg/mL) | AUC0-24h (µg*h/mL) | C24h (ng/mL) | C0 (ng/mL) |
| | | | 25mg | 14 to <20 kg | 20 | 3.85 [38] |
| | 20 to <25 kg | 15 | 3.12 [40] | 29.58 [40] | 322.3 [89] | 378.4 [184] |
| | 25 to <30 kg | 17 | 3.16 [24] | 33.07 [23] | 385.8 [48] | 534.3 [59] |
| 35mg | 30 to <40 kg | 10 | 4.01 [26] | 40.10 [33] | 446.5 [59] | 509.0 [97] |
| 50mg | 20 to <25 kg | 7 | 6.07 [29] | 62.82 [30] | 770.0 [51] | 1373.7 [42] |
| | 25 to <30 kg | 15 | 5.36 [26] | 57.16 [30] | 706.1 [46] | 752.3 [168] |
| | 30 to <40 kg | 13 | 5.10 [23] | 54.30 [28] | 692.4 [47] | 753.5 [213] |
| Target: GM (range) | | | 46 (37-134) | | 995 (697-2260) | |

Data Source: [Table 5.3](#)

Note: %CVb is between participant coefficient of variation calculated for loge transformed data as:

$$CVb: 100 * (\text{sqrt}(\exp(SD\log_2)-1))$$

Note: The shading indicates values that are within the pediatric target ranges for C24h and AUC0-24h.

Dispersible Tablet:

Table 27 Summary of PK Parameters by Weight Band, after DT Administration

| Dose (mg) DT | Weight Band | N | PK Parameters GM [%CVb] | | | |
|---------------------------|----------------|----|----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| | | | Cmax (µg/mL) | AUC0-24h (µg*h/mL) | C24h (ng/mL) | C0 (ng/mL) |
| 15 mg | 6 to <10 kg | 5 | 5.25 [77] | 44.85 [130] | 386.9 [396] | 304.2 [1472] |
| 20 mg | 10 to <14 kg | 5 | 6.54 [7] | 69.21 [14] | 848.8 [51] | 772.0 [23] |
| 25 mg | 14 to <20 kg | 13 | 7.14 [21] | 69.56 [30] | 851.5 [67] | 1040.9 [56] |
| 30 mg | 20 to <25 kg | 9 | 7.16 [26] | 71.53 [26] | 758.6 [73] | 852.1 [76] |
| Target: GM (range) | | | 46 (37-134) | | 995 (697-2260) | |

Data Source: [Table 5.3](#)

Note: %CVb is between participant coefficient of variation calculated for loge transformed data as:

$$CVb: 100 * (\text{sqrt}(\exp(SD\log_2)-1))$$

Note: The shading indicates values that are within the pediatric target ranges for C24h and AUC0-24h.

Relative Bioavailability:

Bioavailability of the DT and FCT were compared in the 14 to <20 kg weight band where 10 participants received both DTs and FCTs. No formal sample size calculation was performed for assessment of relative bioavailability. Similarly, no formal statistical comparison was performed for AUC0-24h and Cmax as the study was neither designed nor powered as a formal relative bioavailability study. Comparison of the GMs showed 25 mg DT (5 x 5 mg) has 1.79-fold higher Cmax and 1.89-fold higher AUC and 2.14-fold higher C24h at steady state when compared with 25 mg FCT (Table 28). The higher bioavailability of the DTs in pediatric patients is comparable to adult relative bioavailability studies (~1.6-fold higher exposure)[GlaxoSmithKline Document Number 17N324595_00].

Table 28 Summary of PK Parameters for Participants Receiving both DTs and FCTs

| Dose (mg) | Weight Band | N | PK Parameters GM [%CVb] | | |
|-----------|--------------|----|----------------------------|-----------------------|-----------------|
| | | | Cmax (µg/mL) | AUC0-24h (µg*h/mL) | C24h (ng/mL) |
| 25 mg FCT | 14 to <20 kg | 10 | 3.97 [45] | 35.25 [65] | 364.6 [107] |
| 25 mg DT | 14 to <20 kg | 10 | 7.09 [22] | 66.78 [24] | 781.7 [58] |

Data Source: Table 5.4

Note: %CVb is between participant coefficient of variation calculated for loge transformed data as:

$$CVb: 100 * (\text{sqrt}(\text{exp}(\text{SDlog2})-1))$$

Evaluation of Cmax:

In addition to the primary PK targets, GM Cmax values in pediatric participants were also compared with adult Cmax values observed in proof of concept study (ING111521) and SPRING-1 (ING112276) study used to select targets and Cmax from meta-analysis following both:

- 50 mg DTG FCT once daily: GM[%CV]: 3.67 µg/mL [20] [TIVICAY, current labeling],
- 50 mg DTG FCT BID: GM[%CV]: 4.15 µg/mL [29] dosing [TIVICAY, current labeling],
- single dose of 250 mg DTG FCT (n=8): GM[%CV]:14.1 µg/mL [10] [Study 112941, GlaxoSimthKline document number RM2009/00534/00], and
- single dose of 250 mg DTG FCT (n=41): GM[%CV]:12.4 µg/mL [27] [TQT Study111856, GlaxoSimthKline document number RM2010/00046/00].

Following administration of DTs at the doses tested in weight bands spanning from 6 to <25 kg, Cmax values were 27-72% higher in pediatric participants when compared with adult DTG 50 mg FCT BID dosing.

The GM Cmax was comparable to adults at 25 mg FCT dose in the weight bands spanning from 14 to <30 kg and at 35 mg FCT dose in the 30 to <40 kg weight band (Table 26). A relatively high Cmax was observed at 50 mg FCT dose in the weight bands spanning from 20 to <40 kg when compared with adult DTG 50 mg FCT once daily and BID dosing.

Although Cmax concentrations were relatively higher in pediatric participants, they were significantly lower than highest Cmax observed in adults following a single dose of 250 mg DTG.

In addition, exposure response analysis for key safety parameters was performed to evaluate relationship between DTG exposure and the selected safety endpoints. Results from this analysis are presented as separate report but concluded that no relationship was demonstrated between PK parameters including Cmax and clinical or laboratory AEs.

Table 29 lists selected PK parameters at the highest doses of DTG administered with any formulation, by weight band.

Table 29 Summary of PK Parameters for Highest Doses by Formulation and Weight Band in the ODYSSEY PK sub-studies

| Weight Band | N | Dose / Formulation | PK Parameters GM [%CVb] | | |
|---------------------------|----|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | | Cmax (µg/mL) | AUC0-24h (µg*hr/mL) | C24h (ng/mL) |
| 6 to <10 kg | 5 | 15 mg DT | 5.25 [77] | 44.85 [130] | 386.9 [396] |
| 10 to <14 kg | 5 | 20 mg DT | 6.54 [7] | 69.21 [14] | 848.8 [51] |
| 14 to <20 kg | 13 | 25 mg DT | 7.14 [21] | 69.56 [30] | 851.5 [67] |
| 20 to <25 kg | 9 | 30 mg DT | 7.16 [26] | 71.53 [26] | 758.6 [73] |
| 20 to <25 kg | 7 | 50 mg FCT | 6.07 [29] | 62.82 [30] | 770.0 [51] |
| 25 to <30 kg | 15 | 50 mg FCT | 5.36 [26] | 57.16 [30] | 706.1 [46] |
| 30 to <40 kg | 13 | 50 mg FCT | 5.10 [23] | 54.30 [28] | 692.4 [47] |
| Target: GM (range) | | | | 46 (37-134) | 995 (697-2260) |

Data Source: Table 5.3

Note: %CVb is between participant coefficient of variation calculated for loge transformed data as:

$$CVb: 100 * (\text{sqrt}(\text{exp}(\text{SD}(\log_2)-1)))$$

Note: The shading indicates values that are within the pediatric target ranges for C24h and AUC0-24h.

Most of the highest doses per weight band met their C24h and AUC0-24h targets.

Further description is found in the Clinical Study Report.

21. Efficacy results

n/a

22. Safety results

A

A summary of overall AEs (based on number of participants) by weight band at the time of AE occurrence for the Safety Population through the safety cut-off date (28 February 2019) is presented in Table 30. There were no Grade 1 or 2 AEs leading to dose modification or withdrawal, AEs considered drug-related following ERC adjudication, or fatal reports. Overall the number of participants with \geq Grade 3 AEs and SAEs reported in each weight category (weight at time of AE occurrence) were small and varied across weight categories.

Table 30 Overall Summary of AEs by Weight Band at Time of AE Occurrence through 28 February 2019 (Safety Population)

| Category | n (%) Rate/100 PY (95% CI) ^a | | | | | | | | Total Unique Participants (N=99) |
|---|---|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---|
| | 3 to <6 kg (N=1) | 6 to <10 kg (N=10) | 10 to <14 kg (N=8) | 14 to <20 kg (N=34) | 20 to <25 kg (N=44) | 25 to <30 kg (N=41) | 30 to <40 kg (N=26) | \geq 40 kg (N=4) | |
| Participants with any \geq Grade 3 AE ^b | 0 | 4 (40) 202.4 (75.9, 539.2) | 1 (13) 51.3 (7.2, 364.2) | 5 (15) 21.4 (8.9, 51.4) | 7 (16) 27.5 (13.1, 57.6) | 1 (2) 2.9 (0.4, 20.3) | 2 (8) 8.7 (2.2, 34.9) | 1 (25) 36.5 (5.1, 258.8) | 21 (21) 19.3 (12.6, 29.6) |
| Participants with any SAE ^b | 0 | 2 (20) 81.3 (20.3, 325.3) | 0 | 1 (3) 4.1 (0.6, 29.1) | 4 (9) 14.6 (5.5, 38.8) | 0 | 1 (4) 4.1 (0.6, 29.2) | 0 | 8 (8) 6.8 (3.4, 13.5) |
| Participants with any Drug-related ^c AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any Drug-related ^c SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participants with any Fatal SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: [Table 3.8](#), [Table 3.18](#), [Table 3.17](#), [Table 3.20](#), [Table 3.21](#)

Note: Participants may appear in more than 1 weight band.

Note: For context, 86 (87%) participants were exposed to DTG for at least 24 weeks while 74 (75%) were exposed for at least 48 weeks (Data Source: [Table 3.1](#)).

- Exposure adjusted incidence rates (n/PY*100) and corresponding 95% CIs were estimated from a Poisson model with loge (exposure time) included in the model as an offset, by fitting this model separately to each distinct weight band and dose/formulation combination.
- AEs included are Grade 1/2 AEs Leading to Dose Modification or Withdrawal, \geq Grade 3 AEs. Note, there were no Grade 1 or 2 AEs leading to dose modification or withdrawal and all SAEs were \geq Grade 3.
- Drug relatedness was based on the ERC form (Form 30) as assessed by the committee.

Table 31 Summary of AEs over Time by Enrollment Weight Band (Safety Population)

| Category | n (%) Rate/100 PY (95% CI) ^a | | | | | | | Total Unique Participants (N=99) |
|---------------------------------------|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|
| | 3 to <6 kg (N=1) | 6 to <10 kg (N=10) | 10 to <14 kg (N=5) | 14 to <20 kg (N=33) | 20 to <25 kg (N=28) | 25 to <30 kg (N=16) | 30 to <40 kg (N=6) | |
| Participants with ≥Grade 3 AEs | | | | | | | | |
| Through Week 24 | 0 | 4 (40) 152.2 (57.1, 405.5) | 1 (20) 94.4 (13.3, 670.0) | 5 (15) 28.1 (11.7, 67.6) | 3 (11) 20.1 (6.5, 62.2) | 0 | 1 (17) 30.4 (4.3, 215.7) | 14 (14) 28.5 (16.9, 48.1) |
| Through Week 48 | 0 | 4 (40) 152.2 (57.1, 405.5) | 1 (20) 94.4 (13.3, 670.0) | 8 (24) 28.6 (14.3, 57.2) | 4 (14) 15.6 (5.8, 41.5) | 2 (13) 12.3 (3.1, 49.1) | 1 (17) 17.9 (2.5, 127.0) | 20 (20) 25.2 (16.2, 39.0) |
| Participants with SAEs | | | | | | | | |
| Through Week 24 | 0 | 2 (20) 64.3 (16.1, 257.1) | 0 | 2 (6) 10.9 (2.7, 43.6) | 0 | 0 | 1 (17) 30.4 (4.3, 215.7) | 5 (5) 9.7 (4.0, 23.3) |
| Through Week 48 | 0 | 2 (20) 64.3 (16.1, 257.1) | 0 | 4 (12) 13.6 (5.1, 36.1) | 1 (4) 3.5 (0.5, 25.2) | 0 | 1 (17) 17.9 (2.5, 127.0) | 8 (8) 9.5 (4.7, 18.9) |

Data Source: Table 3.9, Table 3.10, Table 3.22, Table 3.23

Note: N = number of participants at enrollment in the ODYSSEY study per weight band.

Note: There were no Grade 1 or 2 SAEs leading to dose modification or withdrawal. Further, there were no AEs considered drug-related following ERC adjudication and no fatal reports. ≥Grade 3 events are inclusive of SAEs.

Note: For context, 86 (87%) participants were exposed to DTG for at least 24 weeks while 74 (75%) were exposed for at least 48 weeks (Data Source: Table 3.1).

a. Exposure adjusted incidence rates (n/PY*100) and corresponding 95% CIs were estimated from a Poisson model with loge (exposure time) included in the model as an offset, by fitting this model separately to each distinct weight band and dose/formulation combination.

Through the last time point, the number of participants with ≥Grade 3 AEs and SAEs in the Safety Intended DTG Dose and Safety from First Intended DTG Dose Populations is shown in Table 32. A number of ≥Grade 3 AEs and SAEs were reported in participants receiving 25 mg FCT in the Safety Population (see Section 7.1.2).

Table 32 Overall Summary of AEs by Population through 28 February 2019

| Category | n (%) Rate/100 PY (95% CI) ^a | | |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| | Safety (N=99) | Safety Intended DTG Dose (N=97) | Safety from First Intended DTG Dose (N=97) |
| Participants with ≥Grade 3 AEs | 21 (21) 19.3 (12.6, 29.6) | 10 (10) 16.5 (8.9, 30.6) | 10 (10) 16.2 (8.7, 30.1) |
| Participants with SAEs | 8 (8) 6.8 (3.4, 13.5) | 3 (3) 4.7 (1.5, 14.5) | 3 (3) 4.6 (1.5, 14.3) |

Data Source: Table 3.6, Table 3.7, Table 3.8, Table 3.17, Table 3.18, Table 3.19

Note: ≥Grade 3 events are inclusive of SAEs.

a. Exposure adjusted incidence rates (n/PY*100) and corresponding 95% CIs are estimated from a Poisson model with loge (exposure time).

Overall Summary of Adverse Events by Dose/Formulation

AEs were also reviewed by formulation and dose at the time of AE occurrence for the Safety Population through the safety cut-off date (Table 33). Although a higher proportion of participants receiving the FCT formulation had ≥ Grade 3 AEs using unadjusted rates, the exposure adjusted incidence rates were higher for participants on the DT formulation. This is likely because most participants on the DT formulation will not have provided data beyond Week 24. The total numbers of AEs reported under the FCT formulation were augmented by the Grade 3 AEs reported for 3 participants (PID050134, PID 050157, and PID 050157) taking 25 mg FCT DTG BID because of pulmonary TB. A similar pattern of higher exposure-adjusted incidence rates of ≥ Grade 3 AEs and SAE in patients receiving DT was seen in the Safety Intended DTG dose population and Safety from First Intended DTG Dose Population (Data Source: Table 3.7, Table 3.8, Table 3.18, Table 3.19). Overall, comparisons between groups should be interpreted with caution as the number of events were small and participants may have been included in both the FCT and DT formulations. Compared to participants taking FCTs, there was a higher frequency of ≥ Grade 3 AEs and SAEs in participants taking DTs when reviewed by enrollment dose and formulation through Week 24 and Week 48 (Table 34, Table 35). Higher proportions of participants on an initial DT formulation compared to FCT doses with ≥ Grade 3 AEs and SAEs, maybe confounded by age as younger patients enrolled on DT doses. Table 33 shows the AEs grouped by weight band at time of event from the last time point. At the later time points, more ≥ Grade 3 AEs in participants taking FCTs led to a higher proportion overall for this formulation. However, as fewer participants on DT have DTG exposure beyond 24 weeks (Table 20), this observation should be interpreted with caution.

Through 24 weeks, the highest proportion and exposure-adjusted incidence rate of \geq Grade 3 AEs and SAEs across all populations were reported in participants receiving 15 mg DT at the time of the event. These participants on 15 mg DT were the same 4 participants who were in the 6 to <10 kg weight category at the time of the event (Table 30). No other patterns across doses were observed.

Table 33 AEs Overall by Dose and Formulation at Time of AE Occurrence (Safety Population)

| Category | n (%) Rate/100 PY (95% CI) ^a | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | 15 mg DT (N=10) | 20 mg DT (N=8) | 25 mg DT (N=25) | DT Subtotal (N=47) | 25 mg FCT (N=76) | 50 mg FCT (N=54) | 25 mg FCT BID+R (N=6) | FCT Subtotal (N=83) | DTG Total (N=99) |
| Participants with \geq Grade 3 AEs | 4 (40) 204.3 (76.7, 544.4) | 1 (13) 53.0 (7.5, 376.3) | 1 (4) 13.6 (1.9, 96.9) | 6 (13) 39.2 (17.6, 87.2) | 9 (12) 20.8 (10.8, 39.9) | 4 (7) 8.7 (3.3, 23.1) | 2 (33) 71.5 (17.9, 286.1) | 15 (18) 15.8 (9.5, 26.2) | 21 (21) 19.3 (12.6, 29.6) |
| Participants with SAEs | 2 (20) 82.0 (20.5, 327.8) | - | - | 2 (4) 12.5 (3.1, 49.8) | 4 (5) 8.7 (3.3, 23.2) | 1 (2) 2.1 (0.3, 14.6) | 1 (17) 32.7 (4.6, 231.9) | 6 (7) 5.9 (2.6, 13.0) | 8 (8) 6.8 (3.4, 13.5) |

Data Source: Table 3.8, Table 3.17

Note: Participants may appear in more than 1 weight band and dose/formulation.

Note: Weight band and DTG formulations/doses are based on weight band and dose when the AE started/occurred.

Note: SAEs are all \geq Grade 3.

Note: Doses/formulations with no AEs are not presented (i.e. 5 mg DT, 10 mg DT, 30 mg DT, 20 mg FCT, 35 mg FCT and 50 mg FCT BID+R)

a. Exposure adjusted incidence rates (n/PY*100) and corresponding 95% CIs were estimated from a Poisson model with loge (exposure time) included in the model as an offset, by fitting this model separately to each distinct weight band and dose/formulation combination.

Table 34 Summary of Overall AEs by Dose and Formulation through Week 24 (Safety Population)

| Category | Dose/formulation at enrollment n (%) | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Rate/100 PY (95% CI) ^a | | | | | | | |
| | 15mg DT (N=10) | 20mg DT (N=5) | DT subtotal (N=16) | 25mg FCT (N=70) | 35mg FCT (N=6) | 50mg FCT (N=1) | FCT subtotal (N=83) | DTG Total (N=99) |
| Participants with ≥Grade 3 AEs | 4 (40) 152.2 (57.1,405.5) | 1 (20) 94.4 (13.3,670.0) | 5 (31) 127.6 (53.1,306.6) | 7 (10) 18.3 (8.7,38.4) | 1 (17) 30.4 (4.3,215.7) | 1 (100) 429.7 (60.5,3050.5) | 9 (11) 19.9 (10.4,38.3) | 14 (14) 28.5 (16.9,48.1) |
| Participants with SAEs | 2 (20) 64.3 (16.1,257.1) | 0 | 2 (13) 43.5 (10.9,173.9) | 2 (3) 5.1 (1.3,20.2) | 1 (17) 30.4 (4.3,215.7) | 0 | 3 (4) 6.4 (2.1, 19.8) | 5 (5) 9.7 (4.0, 23.3) |

Data Source: [Table 3.9](#), [Table 3.22](#)

Note: N = number of participants at the enrollment weight band and DTG dose/formulation.

Note: Weight band and DTG formulations/doses are based on ODYSSEY study enrollment weight band and dosing.

Note: ≥Grade 3 events are inclusive of SAEs.

Note: Doses/formulations with no AEs are not presented (i.e. 5 mg DT). The following doses were not used from enrollment: 10 mg DT, 25 mg DT, 30 mg DT, 20 mg FCT, 25 mg FCT BID + R, and 50 mg FCT BID + R.

a. Exposure adjusted incidence rates (n/PY*100) and corresponding 95% CIs were estimated from a Poisson model with loge (exposure time) included in the model as an offset, by fitting this model separately to each distinct weight band and dose/formulation combination.

Table 35 Summary of Overall AEs by Dose and Formulation through Week 48 (Safety Population)

| Category | Dose/formulation at enrollment n (%) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Rate/100 PY (95% CI) ^a | | | | | | | | | |
| | 15mg DT (N=10) | 20mg DT (N=5) | DT subtotal (N=16) | 20mg FCT (N=5) | 25mg FCT (N=70) | 35mg FCT (N=6) | 50mg FCT (N=1) | 25 FCT BID+R (N=1) | FCT subtotal (N=83) | DTG Total (N=99) |
| Participants with ≥Grade 3 AEs | 4 (40) 152.2 (57.1,405.5) | 1 (20) 94.4 (13.3,670.0) | 5 (31) 127.6 (53.1,306.6) | 1 (20) 24.4 (3.4,173.3) | 11 (16) 17.0 (9.4,30.7) | 1 (17) 17.9 (2.5,127.0) | 1 (100) 429.7 (60.5,3050.5) | 1 (100) 108.4 (15.3,769.4) | 15 (18) 19.9 (12.0,32.9) | 20 (20) 25.2 (16.2,39.0) |
| Participants with SAEs | 2 (20) 64.3 (16.1,257.1) | 0 | 2 (13) 43.5 (10.9,173.9) | 0 | 5 (7) 7.3 (3.1,17.7) | 1 (17) 17.9 (2.5,127.0) | 0 | 0 | 6 (7) 7.5 (3.4,16.7) | 8 (8) 9.5 (4.7,18.9) |

Data Source: [Table 3.10](#), [Table 3.23](#)

Note: N = number of participants at the enrollment weight band and DTG dose/formulation.

Note: Weight band and DTG formulations/doses are based on ODYSSEY study enrollment weight band and dosing.

Note: For context, 18/47 (38%) of participants on DT completed at least 24 weeks while 76/83 (92%) on FCT completed at least 24 weeks (Data Source: [Table 3.1](#)).

Note: ≥Grade 3 events are inclusive of SAEs.

Note: Doses/formulations with no AEs are not presented (i.e. 5 mg DT). The following doses were not used from enrollment: 10 mg DT, 25 mg DT, 30 mg DT, 20 mg FCT, 25 mg FCT BID + R, and 50 mg FCT BID + R.

a. Exposure adjusted incidence rates (n/PY*100) and corresponding 95% CIs were estimated from a Poisson model with loge (exposure time) included in the model as an offset, by fitting this model separately to each distinct weight band and dose/formulation combination.

Most Common Adverse Events

Hepatitis A, pneumonia, anemia, and neutropenia were AEs observed in more than 1 participant through the safety data cut-off (Data Source: Table 3.6). The results for the Safety Intended DTG Dose Population and Safety from First Intended DTG Dose Populations were similar (Data Source: Table 3.7,

Table 3.8). A summary of all clinical AEs through Week 24 and Week 48 by enrollment weight band and PT for the Safety Population is presented in Data Source Table 3.9 and Table 3.10. AEs reported in more than 1 participant through Week 48 are presented in Table 36.

Table 36 Most Commonly Reported AEs (≥2 Participants Overall) by Enrollment Weight Band Through Week 48 (Safety Population)

| PT | n (%) Rate/100 PY (95% CI) | | | | | | | Total Unique Participants (N=99) |
|-------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|--|
| | 3 to <6 kg (N=1) | 6 to <10 kg (N=10) | 10 to <14 kg (N=5) | 14 to <20 kg (N=33) | 20 to <25 kg (N=28) | 25 to <30 kg (N=16) | 30 to <40 kg (N=6) | |
| Neutropenia | 0 | 0 | 1 (20) 79.4 (11.2, 563.7) | 1 (3) 3.3 (0.5, 23.5) | 2 (7) 7.5 (1.9, 30.0) | 1 (6) 6.1 (0.9, 43.2) | 0 | 5 (5) 5.9 (2.5, 14.2) |
| Anemia | 0 | 1 (10) 30.4 (4.3, 216.1) | 1 (20) 94.4 (13.3, 670.0) | 0 | 0 | 1 (6) 6.1 (0.9, 43.3) | 0 | 3 (3) 3.5 (1.1, 10.7) |
| Hepatitis A | 0 | 0 | 0 | 2 (6) 6.5 (1.6, 25.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (2) 2.3 (0.6, 9.1) |
| Pneumonia | 0 | 1 (10) 29.6 (4.2, 209.8) | 0 | 1 (3) 3.2 (0.5, 23.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2) 2.3 (0.6, 9.2) |

Data Source: Table 3.10

Note: Exposure adjusted incidence rates (n/PY*100) and corresponding 95% CIs were estimated from a Poisson model with loge (exposure time) included in the model as an offset, by fitting this model separately to each distinct weight band and dose/formulation combination.

Note: N = number of participants at enrollment per weight band.

All Adverse Events (□ Grade 3 /4)

A summary of all ≥Grade 3 clinical AEs for the Safety Population through 28 February 2019 is shown in Table 37. Over half of the events occurred within the first 24 weeks of treatment and were most often from the Infections and infestations disorders SOC and Blood and lymphatic system disorders SOC (Data source: Table 3.6).

Table 37 Participants with ≥Grade 3 AEs (Safety Population)

| PID | Age ^a /Sex | Enrollment Weight Band ^b | Weight Band at AE Start | AE PT(s) ^c | SAE | Maximum Severity Grade | Days Since 1 st Dose | Study Drug Stopped? |
|--------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----|------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 048178 | 11 months/Male | 6 to <10 kg | 6 to <10 kg | Diarhea | No | 3 | 14 | No |
| 049573 | 2 years/Female | 6 to <10 kg | 6 to <10 kg | Malnutrition | Yes | 4 | 63 | No |
| | | | | Lower respiratory tract infection | Yes | 3 | 63 | No |
| 050181 | 10 months/Female | 6 to <10 kg | 6 to <10 kg | Anemia | No | 3 | 22 | No |
| 089125 | 1 year/Female | 6 to <10 kg | 6 to <10 kg | Otitis media | Yes | 3 | 16 | No |
| | | | | Pneumonia | Yes | 3 | 16 | No |
| 050184 | 2 years/Male | 10 to <14 kg | 10 to <14 kg | Anemia | No | 3 | 22 | No |
| | | | | Neutropenia | No | 4 | 95 | No |
| 050160 | 5 years/Female | 14 to <20 kg | 14 to <20 kg | Pneumonia | No | 3 | 317 | No |
| 048526 | 8 years/Male | 20 to <25 kg | 20 to <25 kg | Acute sinusitis | Yes | 3 | 227 | No |
| 049538 | 10 years/Male | 20 to <25 kg | 20 to <25 kg | Neutropenia | No | 3 | 16 | No |
| 049554 | 5 years/Female | 14 to <20 kg | 14 to <20 kg | Hepatitis A | No | 4 | 161 | Yes |
| 050136 | 9 years/Male | 20 to <25 kg | 20 to <25 kg | Neutropenia | No | 3 | 29 | No |
| 050141 | 4 years/Male | 14 to <20 kg | 14 to <20 kg | Seizure | No | 3 | 136 | No |
| 050151 | 6 years/Male | 14 to <20 kg | 20 to <25 kg | Hepatitis A | Yes | 4 | 253 | Yes ^d |
| 089114 | 4 years/Female | 14 to <20 kg | 14 to <20 kg | Malaria | Yes | 3 | 96 | No |
| 089514 | 9 years/Female | 20 to <25 kg | 20 to <25 kg | Hepatic enzyme increased | No | 3 | 168 | No |
| | | | | Thrombocytopenia | No | 3 | 168 | No |
| 089527 | 7 years/Female | 14 to <20 kg | 20 to <25 kg | Measles | Yes | 3 | 352 | No |
| 048128 | 10 years/Male | 25 to <30 kg | 25 to <30 kg | Neutropenia | No | 3 | 337 | No |
| | | | | Neutropenia | No | 3 | 505 | No |
| 048160 | 12 years/Male | 30 to <40 kg | ≥40 kg | Fracture | No | 3 | 568 | No |
| 048511 | 17 years/Male | 25 to <30 kg | 30 to <40 kg | Anemia | No | 3 | 324 | No |
| 050129 | 12 years/Male | 30 to <40 kg | 30 to <40 kg | Nephropathy toxic | Yes | 4 | 406 | No |
| | | | | Meningitis cryptococcal | Yes | 4 | 152 | No |
| | | | | Meningitis cryptococcal | Yes | 4 | 394 | No |
| 050134 | 6 years/Female | 14 to <20 kg | 14 to <20 kg | Neutropenia | No | 3 | 85 | No |
| 050157 | 6 years/Male | 14 to <20 kg | 20 to <25 kg | Pyrexia | Yes | 3 | 134 | No |

Data Source: Listing 4, Listing 6, Listing 12

Note: DAIDS version 2.0 was used for severity grade.

- Age at randomization.
- Weight band at time of enrollment in the ODYSSEY study.
- AEs as recorded on Form 30 (Blinded ERC).
- No action is stated with regard to DTG withdrawal per Form 30 because DTG was stopped before formal diagnosis of Hepatitis A. Blood bilirubin increased and hepatic enzyme increased were reported as AEs leading to withdrawal by the site investigator (Data Source: Listing 12). These events were subsequently subsumed under the term Hepatitis A by the ERC (see Table 50).

Drug-related Adverse Events

No AEs were considered drug-related (Data Source: Table 3.16, Table 3.21).7.1.6. Adverse Events Leading to Study Drug Withdrawal.

There were 2 participants who withdrew from treatment with DTG due to AE and were both diagnosed with Hepatitis A (Table 38). Both participants met protocol defined liver stopping criteria (Data Source: Listing 43). See further details in Section 11.3.2 and full case narratives for SAE in Section 11.1.

Table 38 Participant Withdrawals from DTG Due to AEs

| PID | Age at enrollment/ Sex | Weight Band at AE onset | PT | Serious/ severity | Days since 1 st dose |
|--------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 050151 | 6 years/M | 20 to <25 kg | Hepatitis A ^a | Yes/ Grade 4 | 253 |
| 049554 | 5 years/F | 14 to <20 kg | Hepatitis A | No/ Grade 4 | 161 |

Data Source: Listing 6, Listing 12

a. Blood bilirubin increased and hepatic enzyme increased were reported as AEs leading to withdrawal by the site investigator. These events were subsequently subsumed under the term Hepatitis A by the ERC.

Table 40 Summary of 'ALT High' by Enrollment Weight Band (Safety Population)

| Weight Band | Through Week 24 | | | | Through Week 48 | | | |
|------------------------|-----------------|------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|------------|
| | Grade | | | | Grade | | | |
| | 1 n (%) | 2 n (%) | 3 n (%) | 4 n (%) | 1 n (%) | 2 n (%) | 3 n (%) | 4 n (%) |
| 3 to <6 kg (N=1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 to <10 kg (N=10) | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 |
| 10 to <14 kg (N=5) | 1 (20) | 0 | 0 | 0 | 1 (20) | 0 | 0 | 0 |
| 14 to <20 kg (N=33) | 2 (6) | 1 (3) | 0 | 1 (3) | 2 (6) | 2 (6) | 0 | 2 (6) |
| 20 to <25 kg (N=28) | 2 (7) | 0 | 1 (4) | 0 | 3 (11) | 0 | 1 (4) | 0 |
| 25 to <30 kg (N=16) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 to <40 kg (N=6) | 2 (33) | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 0 | 0 |


Data Source: Table 3.39, Table 3.83

Note: Maximum emergent post-baseline toxicity derived for enrollment DTG dose/formulation until the end of the Week 24 window (Day 210) or Week 48 window (Day 378).

23. Conclusion (summary)

Study Population

- All participants were of Black African descent, approximately half (52%) were female, and 61% were in the age range of 6 to <12 years.
- Dual NRTI use and NNRTI use was found among 100% of treatment-experienced participants in the Safety Population, with no reported use of protease inhibitors.

| | |
|--|---|
| | <p>Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none">• For the highest doses per weight band investigated (including formulation):<ul style="list-style-type: none">○ All doses met the GM AUC0-24h target○ The majority (5/7) met the GM C24h target.• There is a clear age/weight dependency of DTG PK. This reflects decreasing drug clearance with decreasing weight.• There was consistency between doses and formulations in terms of their PK outcomes, allowing for the bioavailability difference between FCTs and DTs:<ul style="list-style-type: none">○ There was greater variance in the C24h values relative to AUC0-24h or Cmax○ With the relatively low numbers per weight band, this variance could lead to chance outcomes not reflective of the larger population and not consistent with the bulk of the study data. This may be the cause for the lower than expected GM C24h observed.• Despite higher Cmax values in pediatric participants relative to historical adult values, DTG was well tolerated as chronic therapy and no additional safety concerns were identified. Safety overall, the safety profile of DTG among pediatric participants shows no additional concerns compared to the safety profile observed in adults. |
| Applicant (Marketing Authorization Holder) |  <hr/> <p>Signature</p> <hr/> <p>Baptiste Rousseau Project Manager, Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p> <p>20 August 2024</p> |

Звіт про клінічне випробування-2

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | ТІВІКЕЙ, таблетки, що диспергуються, по 5 мг |
| 2. Заявник | «ViiV Хелскер ЮК Лімітед», Велика Британія (ViiV Healthcare UK Limited, UK) |
| 3. Виробник | Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс, Велика Британія (Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK); Глаксо Веллком С.А., Іспанія (виробник для випуску серії) (Glaxo Wellcome S.A.), Spain (batch release site) |
| 4. Проведені дослідження | <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати |
| 4.1. Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | ODYSSEY (PENTA 20): Рандомізоване випробування антиретровірусної терапії на основі долутегравіру в порівнянні зі стандартною терапією у дітей з ВІЛ-інфекцією, які починають отримувати АРТ першої лінії або переходять до другої лінії: Фармакокінетичні піддослідження Інші вторинні звіти, що пов'язані з цими дослідженнями, перелічені нижче. <ul style="list-style-type: none"> - об'єднаний підсумок фармакокінетичних даних долутегравіру в плазмі крові, отриманих у ВІЛ-1-інфікованих дітей у дослідженнях ING112578 (P1093) та 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (Pooled NCA Report: (Код дослідження 2019N422597_00). - популяційний фармакокінетичний аналіз та аналіз «експозиція-відповідь» для долутегравіру у ВІЛ-1 інфікованих дітей у дослідженнях ING112578 (IMPAACT P1093) та 201296 (ODYSSEY, PENTA 20) (PopPK & Safety E-R Report (GSK Document Number 2019N424147_00) |
| 6. Фаза клінічного випробування | III/II |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 03 ЛИПНЯ 2018 р. — ще триває |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Зімбабве, Уганда |
| 9. Кількість досліджуваних | 99 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <ul style="list-style-type: none"> • Надати ФК дані для дітей у 3 групах дозування відповідно до діапазону маси тіла за класифікацією ВООЗ <14 кг (піддослідження WB-РКІ з меншим діапазоном маси тіла) |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Надати ФК дані для DTG 25 мг (FCT) у дітей з масою тіла від 14 до <20 кг та від 20 до <25 кг (піддослідження WB-PK1, частина I) • Надати ФК дані для DTG у дозі 25 мг (DT) у дітей з масою тіла від 14 до <20 кг та 30 мг (DT) або 50 мг (FCT) у дітей з масою тіла від 20 до <25 кг (піддослідження WB-PK1, частина II) • Надати ФК дані для DTG 25 мг, 35 мг та 50 мг FCT у перехресному дизайні у дітей з масою тіла від 25 до <40 кг (піддослідження WB-PK2, завершене) • Надати дані з безпеки для нового дозування |
| <p>11. Дизайн клінічного випробування</p> | <p>ODYSSEY — це поточне, відкрите, багатоцентрове, рандомізоване (1:1), 96-тижневе клінічне дослідження не меншої ефективності фази II/III з 2 групами, у якому порівнюється ефективність та токсичність DTG плюс 2 НІЗТ у порівнянні зі стандартною терапією у ВІЛ-інфікованих дітей віком до 18 років, які починають отримувати АРТ першої лінії (ODYSSEY A) або переходять до АРТ другої лінії (ODYSSEY B). Учасників було зараховано у 2 різні групи залежно від попереднього застосування АРТ:</p> <p>ODYSSEY A: діти, які починають отримувати АРТ першої лінії ODYSSEY B: діти, які починають отримувати АРТ другої лінії.</p> <p>У кожній групі учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до групи АРТ на основі DTG (група DTG) або стандартної терапії (посилений інгібітор протеази (ПІП) або ННІЗТ або АРТ на основі ПІП; група стандартної терапії). Дозування АРВ-препаратів проводилося згідно з рекомендаціями ВООЗ за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла та/або національними рекомендаціями з дозування [WHO, 2016a; WHO, 2018].</p> <p>DTG у ФК піддослідженнях застосовували за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла за класифікацією ВООЗ. Вибір НІЗТ в учасників, які починали отримувати АРТ другої лінії залежав від анамнезу застосування НІЗТ та профілю резистентності, якщо такий визначався (див. розділ 4.5.1). Лікування проводилося у відкритому режимі з видачею досліджуваних препаратів під час рандомізації на період 4 тижнів, а потім з максимальним інтервалом у 12 тижнів. ФК піддослідження:</p> <p>Піддослідження WB-PK1 та перехресне піддослідження WB-PK2 на рисунку 1 та рисунку 2 звіту про клінічне дослідження (CSR) продемонстровано докладну інформацію запланованого дизайну дослідження та потоку учасників для ФК піддосліджень, яких було включено до поточного дослідження ODYSSEY.</p> <p>Учасників було включено у дослідження ODYSSEY, а після, принаймні, 7 днів застосування DTG, могли бути включені до ФК піддосліджень. Учасники з масою тіла <14 кг повинні були дати згоду на ФК (якщо їх було розподілено до групи DTG) перед рандомізацією. Учасники, які починали приймати дози, що ще не використовувалися в дослідженні ODYSSEY (тобто 25 мг FCT при масі тіла <20 кг у піддослідженні WB-PK1; усі учасники у піддослідженні WB-PK1 частині II та усі учасники, які отримували 50 мг FCT у піддослідженні WB-PK2) також мали дати згоду на ФК до початку прийому оцінюваної дози. Важливо відзначити, що деякі з учасників ФК піддослідження, особливо ті, хто був старшим і мав більшу масу тіла, могли брати участь у дослідженні ODYSSEY вже досить тривалий час до моменту їхнього зарахування у ФК піддослідження. У таких випадках деякі параметри (наприклад, маса тіла, зріст) на момент відбору зразків для оцінювання ФК у ФК</p> |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>піддослідженні, імовірно, відобразатимуть час отримання АРВ-терапії та будуть відрізнятися від параметрів на вихідному рівні у дослідженні ODYSSEY. У цьому звіті під «вихідним рівнем» завжди маються на увазі характеристики на початок дослідження ODYSSEY, а не на момент відбору зразків для оцінювання ФК. Докладні дані ФК піддосліджень (піддослідження WB-РК1 та перехресне піддослідження WB-РК2) такі:</p> <p>WB-РК1: У цьому дослідженні оцінювалася ФК DTG в учасників з масою тіла <25 кг, яке було розділене на 3 компоненти. У частині I піддослідження WB-РК1 оцінювалася ФК DTG у рівноважній концентрації з застосуванням однієї FCT у дозі 25 мг один раз на добу в учасників з масою тіла від 14 до <20 кг та від 20 до <25 кг (див. таблицю 3). Учасників зараховували у піддослідження до моменту, коли принаймні 16 учасників (по 8 учасників на групу дозування відповідно до діапазону маси тіла) мали один оцінюваний ФК профіль у рівноважному стані протягом 24 годин при інтенсивному відборі зразків. Згодом у частині II піддослідження WB-РК1 учасникам було призначено дози 25 мг DT та 30 мг DT або 50 мг FCT у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла від 14 до <20 кг та від 20 до <25 кг, відповідно. Станом на дату припинення збору даних компоненти «частина II піддослідження WB-РК1» та «піддослідження WB-РК1 з меншим діапазоном маси тіла» піддослідження залишалися відкритими для зарахування учасників до досягнення ≥ 8 оцінюваних ФК кривих, оцінених при дозах, показаних на рисунку 1.</p> <p>WB-РК2: У цьому перехресному піддослідженні ФК 2 різних доз DTG оцінювалася в учасників з масою тіла >25 кг у межах послідовного дизайну в однієї дитини. Учасників з масою тіла від 25 до <40 кг, які приймають DTG згідно з умовами протоколу (25 мг FCT для групи дозування відповідно до діапазону маси тіла від 25 до <30 кг та 35 мг FCT для групи дозування відповідно до діапазону маси тіла від 30 до <40 кг) зараховували у піддослідження до моменту, коли принаймні 16 учасників (по 8 учасників на групу дозування відповідно до діапазону маси тіла) мали оцінюваний ФК профіль у рівноважному стані протягом 24 годин на поточній дозі. Після цього дозу DTG було змінено на 50 мг FCT, а другий ФК профіль протягом 24 годин було отримано щонайменше як через 1 тиждень після переходу на дозу 50 мг FCT. Огляд усіх учасників проводився під час скринінгу, зарахування (рандомізація, Тиждень 0), а потім на Тижні 2 (для учасників з масою тіла від 3 до <14 кг та тих, хто почав приймати нову дозу DTG), на Тижнях 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, та 96 (див. Графік проведення оцінок у межах дослідження у протоколі). Учасники проходять обстеження у клініці кожні 12 тижнів протягом щонайменше 96 тижнів.</p> |
| <p>12. Основні критерії включення</p> | <p>Основні критерії включення до дослідження ODYSSEY: діти віком від ≥ 28 днів до <18 років та масою тіла від ≥ 3 кг з підтвердженою ВІЛ-1 інфекцією. Для учасників групи ODYSSEY А планувалося розпочати отримувати АРТ першої лінії. Для учасників групи ODYSSEY А планувалося розпочати отримувати АРТ другої лінії, що визначається як: (i) заміна принаймні 2 АРТ-препаратів через неефективність лікування; або (ii) заміна лише третього препарату через неефективність лікування, коли тести на чутливість до препаратів не виявили мутацій, що спричиняють резистентність до НІЗТ.</p> |

Крім того, учасники групи ODYSSEY B:

Мали отримувати лікування лише 1 попередньою схемою АРТ. Допускалася заміна одного препарату у попередній схемі АРТ у зв'язку з токсичністю, спрощенням, змінами у національних клінічних настановах чи доступністю препаратів. Учасники групи ODYSSEY B повинні були отримувати принаймні 1 НІЗТ з прогнозованою збереженою активністю, доступний для фонових режиму.

У країнах, де регулярно проводяться тести резистентності, має бути обраний принаймні 1 активний НІЗТ з TDF/TAF, ABC або ZDV на підставі всіх результатів тестів на резистентність у дитини (в анамнезі або нещодавніх результатів). Інтерпретація мутацій має ґрунтуватися на останній версії Бази даних Стенфордського університету щодо резистентності до препаратів для лікування ВІЛ (<http://hivdb.stanford.edu/>).

У країнах, де тести на резистентність не проводяться на регулярній основі, лікарі мають дотримуватися національних клінічних настанов/клінічних настанов ВООЗ. Має бути обраний принаймні 1 новий НІЗТ з прогнозованою збереженою активністю (серед ABC, TDF або ZDV) (розділ 5.1 протоколу).

Вірусне навантаження ≥ 500 копій/мл під час скринінгового візиту або протягом 4 тижнів до скринінгу.

Примітка: До версії 3.0 вимога до вірусного навантаження становила ≥ 1000 копій/мл. До основних критеріїв невиключення належали: наявність в анамнезі або відома алергія чи протипоказання до DTG, запропонований наявний НІЗТ як основний препарат або запропонована наявна стандартна терапія третім препаратом, порушення функції печінки (як визначено у розділі 3.2 протоколу), передбачувана потреба у терапії вірусу гепатиту С, вагітність або годування груддю, а також докази відсутності чутливості до ППІ чи застосування АРВ-препаратів цього класу тривалістю понад 2 тижні.

Критерії включення/невключення: ФК піддослідження

Учасники повинні були відповідати критеріям включення в основне дослідження (ODYSSEY A або ODYSSEY B), мали бути рандомізовані до групи застосування DTG та відповідати таким додатковим критеріям включення для ФК піддосліджень:

- Маса тіла від 3 до <25 кг для піддослідження WB-PK1
- Маса тіла від 25 до <40 кг для піддослідження WB-PK2

Батьки/особи, які здійснюють догляд, та діти, у відповідних випадках, надали письмову інформовану згоду. На додаток до критеріїв невиключення для дослідження ODYSSEY, таких учасників не було включено до ФК піддосліджень:

- Дітей, які страждали від захворювань, що могли вплинути на ФК препарату, наприклад, тяжка форма діареї, блювання, захворювання нирок або печінки.
- Діти, які отримували супутні препарати, які, як відомо, можуть взаємодіяти з DTG.
- Діти з поточною тяжкою гострою недостатністю харчування.

| | |
|--|---|
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Учасники, рандомізовані до схеми, що містить DTG (група DTG), отримували DTG плюс 2 НІЗТ, причому щонайменше 1 НІЗТ мав зберегти активність. Вибір НІЗТ здійснювався на розсуд лікаря та залежав від клінічних настанов та доступності препаратів (див. розділ 5.2 протоколу про вибір основного НІЗТ для АРТ першої та другої ліній у дослідницьких центрах, залучених до проведення дослідження). Варіанти для схем прийому препаратів у дослідженні ODYSSEY A та B:</p> <ul style="list-style-type: none">• DTG + ABC + ЗТС• DTG + ZDV + ЗТС• DTG + TDF + ЗТС (або FTC)• DTG + TAF +ЗТС (або FTC). <p>Для учасників групи ODYSSEY B принаймні 1 НІЗТ серед ZDV, ABC, TDF (або TAF) повинен був мати збережену активність (визначену за допомогою тестів на резистентність або прогнозовану з даних анамнезу попередньої АРТ). Дозволялося застосування d4T або ddI, якщо зазначені НІЗТ були протипоказані або недоступні.</p> <p>Для отримання більш докладної інформації щодо методів лікування, які отримували учасники, рандомізовані до групи DTG у дослідженні ODYSSEY, див. розділ 5.3 протоколу. Дози DTG, використані у ФК піддослідженнях, розглядаються в розділі 1.2.1.</p> <p>Як досліджуваний препарат у цьому дослідженні використовувався комерційно еквівалентний DTG у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою (FCT) (що постачався у вигляді FCT по 10 мг, 25 мг та 50 мг), DTG як компонент комерційно еквівалентної схеми DTG/ABC/ЗТС (що постачалася у вигляді FCT по 50/600/300 мг) або DTG у вигляді диспергованих таблеток (DT) по 5 мг (таблиця 5). Докладні дані на рівні учасника наведено у переліку 5. Дослідницькі центри отримали інструкції, що усі препарати дослідження ODYSSEY повинні видаватися у контейнерах, що повторно закриваються, і не мати контамінації та бути захищеними від неї.</p> <p>Було надано конкретні вказівки щодо застосування DTG у дні взяття зразків для оцінювання ФК, залежно від лікарської форми препарату:</p> <p>Для FCT учаснику необхідно було прийняти свої препарати проти ВІЛ, починаючи з DTG, запиваючи рівно 100 мл водою для прийому всіх препаратів при t=0. У разі прийому меншого або більшого об'єму, про це треба було внести запис до ІРФ. Для DT усі таблетки необхідно було розчиняти у невеликій кількості води у мірному стакані, залежно від маси тіла дитини: Дозування</p> |
|--|---|

| | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла за класифікацією ВООЗ (кг) | Застосування DTG один раз на добу (лікарські форми та добова доза [мг]) | | Доза DTG (мг/кг) ^a |
|--|--|---|---|-------------------------------|
| | | 5 мг DTG | 25 мг або 50 мг FCT | |
| | | Від 3 до <6 | Вік <6 місяців 1 (5 мг) ^b | |
| | Вік ≥6 місяців 2 (10 мг) ^b | -- | 3,3–1,6 | |
| | Від 6 до <10 | 3 (15 мг) ^b | -- | 2,5–1,5 |
| | Від 10 до <14 | 4 (20 мг) ^b | -- | 2,0–1,4 |
| | Від 14 до <20 | 5 (25 мг) ^c | -- | 1,8–1,25 |
| | Від 14 до <20 | -- | 1 x 25 мг ^d | 1,8–1,25 |
| | Від 20 до <25 | -- | 1 x 25 мг ^d | 1,25–1,0 |
| | Від 20 до <25 | -- | 1 x 50 мг ^c | 2,5–2,0 |
| | Від 20 до <25 | 6 (30 мг) ^c | -- | 1,5–1,2 |

a. Дози (мг/кг) наведено за відповідною лікарською формою, перерахунок для врахування різниці біодоступності між FCT та DT не виконувався.

b. Підгрупа WB-PK1 з меншим діапазоном маси тіла

c. Частина II WB-PK1

d. Частина I WB-PK1

| | |
|--|---|
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | н/з для ФК піддосліджень |
| 15. Супутня терапія | Більш детальний опис можна знайти у Звіті про клінічне дослідження. |
| 16. Критерії оцінки ефективності: | н/з — ефективність не оцінювалася у ФК піддослідженнях. Вплив DTG, що спостерігається для окремих доз/груп дозування відповідно до діапазону маси тіла можна порівняти з впливом у дорослих, що асоціюється з противірусною ефективністю, яка спостерігається у клінічних випробуваннях; зіставлення показників C _{24h} та AUC _{0-24h} для DTG у підході, аналогічному зіставленню впливу, що використовується у випробуваннях з підбору доз для дітей. Ефективність у дорослих можна порівняти з ефективністю у дітей з використанням зіставлення цього впливу препарату. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Частота НЯ 1 та 2 ступенів, що призводять до змін у схемі АРТ або скасуванні препаратів, НЯ, СНЯ ≥3 ступеня, змін у лабораторних показниках гематологічної панелі та біохімічному аналізі крові за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла (від 3 до <6, від 6 до <10, від 10 до <14, від 14 до <20, від 20 до <25, від 25 до <30 та від 30 до <40 кг) та лікарської форми. Частка учасників, які припинили лікування через НЯ за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла (від 3 до <6, від 6 до <10, від 10 до <14, від 14 до <20, від 20 до <25, від 25 до <30 та від 30 до <40 кг). |
| 18. Статистичні методи | Аспекти щодо розміру вибірки У кожній групі дозування відповідно до діапазону маси тіла планувалося зарахувати принаймні 8 учасників з оцінюваними ФК кривими для досліджуваних доз. Якщо у будь-якому з піддосліджень спостерігалася значна різниця у ФК параметрах у межах групи дозування відповідно до діапазону маси тіла, розглядалася можливість набору додаткових учасників у межах відповідної групи дозування відповідно до діапазону маси тіла. Набір у |

групу дозування з меншим діапазоном маси тіла для ФК піддослідження продовжувався, тому на момент припинення збору даних було менше ніж 8 учасників на групу дозування відповідно до діапазону маси тіла (для групи від 3 до <14 кг).

Фармакокінетичні аналізи

Основна мета ФК аналізу за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла полягала у пошуку відповідного та прагматичного дозування DTG, за якого досягалися основні ФК параметри (AUC0-24h, C0, Cmin, Cmax, Ctrough, C24h, Tmax, t1/2, Vd/F та CL/F), співставні з такими у дорослих, та проводилася оцінка ФК, безпеки та переносимості DTG у дітей з масою тіла від 3 до <40 кг з використанням спрощених лікарських форм та дозування відповідно до діапазону маси тіла за класифікацією ВООЗ.

Більш детальний опис можна знайти у Звіті про клінічне дослідження.

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

Усі учасники були представниками негроїдної/афроамериканської раси й приблизно половина (52 %) учасників були жінками. Медіана віку становила 7,6 року і змінювалася від 0 до 18 років; більше ніж половина учасників (61 %) були віком від 6 до 12 років. 48 % учасників раніше не отримували лікування (почали отримувати АРТ першої лінії), а 52 % учасників раніше отримували лікування (були переведені до АРТ другої лінії). Демографічні показники популяції визначення безпеки призначеної дози ДТГ були подібними до демографічних характеристик популяції безпеки були подібні до показників у популяції для оцінки безпеки

Більш детальний опис можна знайти у Звіті про клінічне дослідження.

20. Результати фармакокінетичних досліджень

У таблиці 26 та таблиці 27 узагальнено ФК параметри в рівноважному стані для всіх доз DTG у лікарських формах FCT та DT за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент відбору зразків для оцінювання ФК, відповідно. У клітинках із заливкою наведені значення, які знаходяться в межах цільових діапазонів показників C24h та AUC0-24h для дітей.

Таблиця 26 Резюме ФК параметрів за групою дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент застосування, усі дози, після застосування FCT

| Доза (мг) FCT | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла | N | ФК параметри GM [CVb, %] | | | |
|---------------------------------|---|----|--------------------------|-----------------------|----------------|-------------|
| | | | Cmax (мкг/мл) | AUC0-24h (мкг*год/мл) | C24h (нг/мл) | C0 (нг/мл) |
| 25 мг | Від 14 до <20 кг | 20 | 3,85 [38] | 35,81 [50] | 366,0 [82] | 500,1 [113] |
| | Від 20 до <25 кг | 15 | 3,12 [40] | 29,58 [40] | 322,3 [89] | 378,4 [184] |
| | Від 25 до <30 кг | 17 | 3,16 [24] | 33,07 [23] | 385,8 [48] | 534,3 [59] |
| 35 мг | Від 30 до <40 кг | 10 | 4,01 [26] | 40,10 [33] | 446,5 [59] | 509,0 [97] |
| 50 мг | Від 20 до <25 кг | 7 | 6,07 [29] | 62,82 [30] | 770,0 [51] | 1373,7 [42] |
| | Від 25 до <30 кг | 15 | 5,36 [26] | 57,16 [30] | 706,1 [46] | 752,3 [168] |
| | Від 30 до <40 кг | 13 | 5,10 [23] | 54,30 [28] | 692,4 [47] | 753,5 [213] |
| Цільове значення: GM (діапазон) | | | 46 (37–134) | | 995 (697–2260) | |

Джерело даних: таблиця 5.3

Примітка: CVb % — це значення між коефіцієнтом варіації для учасника, розраховане для логарифмічно перетворених даних як:

CVb: 100 * (кв.корінь(експ.(SDlog2)-1))

Примітка: У клітинках із заливкою наведені значення, які знаходяться в межах цільових діапазонів показників C24h та AUC0-24h для дітей.

Дисперговані таблетки:

Таблиця 27 Резюме ФК параметрів за групою дозування відповідно до діапазону маси тіла після застосування DT

| Доза (мг) DT | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла | N | ФК параметри GM [CVb, %] | | | |
|---------------------------------|---|----|-----------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| | | | Cmax (мкг/мл) | AUC0-24h (мкг*год/мл) | C24h (нг/мл) | C0 (нг/мл) |
| 15 мг | Від 6 до <10 кг | 5 | 5,25 [77] | 44,85 [130] | 386,9 [396] | 304,2 [1472] |
| 20 мг | Від 10 до <14 кг | 5 | 6,54 [7] | 69,21 [14] | 848,8 [51] | 772,0 [23] |
| 25 мг | Від 14 до <20 кг | 13 | 7,14 [21] | 69,56 [30] | 851,5 [67] | 1040,9 [56] |
| 30 мг | Від 20 до <25 кг | 9 | 7,16 [26] | 71,53 [26] | 758,6 [73] | 852,1 [76] |
| Цільове значення: GM (діапазон) | | | 46 (37-134) | | 995 (697-2260) | |

Джерело даних: таблиця 5.3

Примітка: CVb % — це значення між коефіцієнтом варіації для учасника, розраховане для логарифмічно перетворених даних як:

CVb: 100 * (кв.корінь(експ.(SDlog2)-1))

Примітка: У клітинках із заливкою наведені значення, які знаходяться в межах цільових діапазонів показників C24h та AUC0-24h для дітей.

Відносна біодоступність:

Біодоступність DT та FCT порівнювали у групі дозування відповідно до діапазону маси тіла від 14 до <20 кг, у якій 10 учасників отримували як DT, так і FCT. Офіційний розрахунок розміру вибірки для оцінки відносної біодоступності не проводився. Так само не проводилося офіційне статистичне порівняння для показників AUC0-24h та Cmax, оскільки ні дизайн, ні потужність дослідження не дозволяли провести офіційну оцінку відносної біодоступності. Порівняння GM значень показало, що DT 25 мг (5 x 5 мг) мало Cmax у 1,79 раза вище, AUC у 1,89 раза вище та C24h у 2,14 раза вище у рівноважному стані в порівнянні з FCT 25 мг (таблиця 28). Більша біодоступність DT у дітей співставна з показниками у дорослих у дослідженнях відносної біодоступності (рівень впливу в 1,6 раза вище)[номер документа компанії «ГлаксоСмітКляйн» 17N324595_00].

Таблиця 28 Резюме ФК параметрів для учасників, які отримували як DT, так і FCT

| Доза (мг) | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла | N | ФК параметри GM [CVb, %] | | |
|-----------|---|----|--------------------------|-----------------------|--------------|
| | | | Стах (мкг/мл) | AUC0-24h (мкг*год/мл) | C24h (нг/мл) |
| 25 мг FCT | Від 14 до <20 кг | 10 | 3,97 [45] | 35,25 [65] | 364,6 [107] |
| 25 мг DT | Від 14 до <20 кг | 10 | 7,09 [22] | 66,78 [24] | 781,7 [58] |

Джерело даних: таблиця 5.4

Примітка: CVb % — це значення між коефіцієнтом варіації для учасника, розраховане для логарифмічно перетворених даних як: $CVb: 100 * (\text{кв.корінь}(\text{експ.}(\text{SDlog2})-1))$

Оцінка Стах:

На додаток до первинних цільових ФК показників, GM значень Стах у дітей також порівнювалися зі значеннями Стах у дорослих, які спостерігалися у дослідженні експериментального підтвердження концепції (ING111521) та дослідженні SPRING-1 (ING112276), які використовувалися для вибору цільових показників і Стах для метааналізу після обох досліджень:

- 50 мг DTG FCT один раз на добу: GM [CV, %]: 3,67 мкг/мл [20] [ТІВІКЕЙ, поточна інструкція],
- 50 мг DTG FCT 2 р/д: GM [CV, %]: дозування 4,15 мкг/мл [29] [ТІВІКЕЙ, поточна інструкція],
- однократна доза 250 мг DTG FCT (n=8): GM [CV, %]: 14,1 мкг/мл [10] [Дослідження 112941, номер документа компанії «ГлаксоСмітКляйн» RM2009/00534/00] та
- однократна доза 250 мг DTG FCT (n=41): GM [CV, %]: 12,4 мкг/мл [27] [Дослідження з акцентом на оцінку інтервалу QT 111856, номер документа компанії «ГлаксоСмітКляйн» RM2010/00046/00].

Після застосування DT у дозах, які досліджувалися у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла від 6 до <25 кг, значення Стах були на 27–72 % вище у дітей при порівнянні зі значеннями у дорослих, які отримували DTG FCT у дозі 50 мг 2 р/д.

GM значення Стах було співставне зі значенням у дорослих при дозі 25 мг FCT у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла від 14 до <30 кг та дозі 35 мг FCT у групі дозування відповідно до діапазону маси тіла від 30 до <40 кг (таблиця 26). Відносно висока Стах спостерігалася при дозі 50 мг FCT у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла від 20 до <40 кг при порівнянні застосування у дорослих DTG FCT у дозі 50 мг один раз на добу та 2 р/д.

Хоча концентрації Стах були відносно більшими у дітей, вони були значно меншими, ніж найвища Стах, що спостерігалася у дорослих після застосування однократної дози 250 мг DTG.

Крім того, для оцінки зв'язку між впливом DTG та обраними кінцевими точками безпеки було проведено аналіз

залежності «експозиція-відповідь» для основних параметрів безпеки. Результати цього аналізу представлені в окремому звіті, але зроблено висновок про відсутність зв'язку між ФК параметрами, включно з C_{max}, та НЯ, підтверджених клінічно або лабораторно.

У таблиці 29 перераховані окремі ФК параметри при найвищих дозах DTG, що застосовуються при будь-яких лікарських формах за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла.

Таблиця 29 Резюме ФК параметрів для найвищих доз за лікарською формою та групою дозування відповідно до діапазону маси тіла у ФК піддослідженнях ODYSSEY

| Група дозування відповідно до діапазону маси тіла | N | Доза/ лікарська форма | ФК параметри GM [CVb, %] | | |
|---|----|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| | | | C _{max} (мкг/мл) | AUC _{0-24h} (мкг*год/мл) | C _{24h} (нг/мл) |
| Від 6 до <10 кг | 5 | 15 мг DT | 5,25 [77] | 44,85 [130] | 386,9 [396] |
| Від 10 до <14 кг | 5 | 20 мг DT | 6,54 [7] | 69,21 [14] | 848,8 [51] |
| Від 14 до <20 кг | 13 | 25 мг DT | 7,14 [21] | 69,56 [30] | 851,5 [67] |
| Від 20 до <25 кг | 9 | 30 мг DT | 7,16 [26] | 71,53 [26] | 758,6 [73] |
| Від 20 до <25 кг | 7 | 50 мг FCT | 6,07 [29] | 62,82 [30] | 770,0 [51] |
| Від 25 до <30 кг | 15 | 50 мг FCT | 5,36 [26] | 57,16 [30] | 706,1 [46] |
| Від 30 до <40 кг | 13 | 50 мг FCT | 5,10 [23] | 54,30 [28] | 692,4 [47] |
| Цільове значення: GM (діапазон) | | | | 46 (37–134) | 995 (697–2260) |

Джерело даних: таблиця 5.3

Примітка: CVb % — це значення між коефіцієнтом варіації для учасника, розраховане для логарифмічно перетворених даних як:

$$CVb: 100 * (\text{кв.корінь}(\text{експ.}(SD \log 2) - 1))$$

Примітка: У клітинках із заливкою наведені значення, які знаходяться в межах цільових діапазонів показників C_{24h} та AUC_{0-24h} для дітей.

Більшість найвищих доз у кожній групі дозування відповідно до діапазону маси тіла досягли цільових показників C_{24h} та AUC_{0-24h}.

Більш детальний опис можна знайти у Звіті про клінічне дослідження.

21. Результати оцінки ефективності

н/з

22. Результати оцінки безпеки

Резюме усіх НЯ (на основі кількості учасників) за групами дозуванням відповідно до діапазону маси тіла на момент виникнення НЯ у популяції для оцінки безпеки за період до дати припинення збору даних з безпеки (28 лютого 2019 р.) представлено у таблиці 30. НЯ 1 або 2 ступеня, що призвели до корекції дози або скасування препарату, не було; не було НЯ, які були пов'язані з препаратом, після встановлення ERC, або повідомлень про летальні наслідки. Загалом кількість учасників з НЯ ≥ 3 ступеня та СНЯ, про виникнення яких повідомлялося у кожній категорії учасників за масою тіла (маса тіла на момент виникнення НЯ) була невеликою та варіювалася залежно від категорій маси тіла учасника.

Таблиця 30 Загальне резюме НЯ за групою дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент виникнення НЯ за період до 28 лютого 2019 р. (популяція для оцінки безпеки)

| Категорія | n (%) Частота/100 пацієнто-років (95% ДІ) ^а | | | | | | | | Загальна кількість унікальних учасників (N=99) |
|--|--|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--|
| | Від 3 до <6 кг (N=1) | Від 6 до <10 кг (N=10) | Від 10 до <14 кг (N=8) | Від 14 до <20 кг (N=34) | Від 20 до <25 кг (N=44) | Від 25 до <30 кг (N=41) | Від 30 до <40 кг (N=26) | ≥ 40 кг (N=4) | |
| Учасники з НЯ ≥ 3 ступеня ^б | 0 | 4 (40) 202.4 (75.9, 539.2) | 1 (13) 51.3 (7.2, 364.2) | 5 (15) 21.4 (8.9, 51.4) | 7 (16) 27.5 (13.1, 57.6) | 1 (2) 2.9 (0.4, 20.3) | 2 (8) 8.7 (2.2, 34.9) | 1 (25) 36.5 (5.1, 258.8) | 21 (21) 19.3 (12.6, 29.6) |
| Учасники з СНЯ ^б | 0 | 2 (20) 81.3 (20.3, 325.3) | 0 | 1 (3) 4.1 (0.6, 29.1) | 4 (9) 14.6 (5.5, 38.8) | 0 | 1 (4) 4.1 (0.6, 29.2) | 0 | 8 (8) 6.8 (3.4, 13.5) |
| Учасники з будь-яким НЯ, що пов'язане з препаратом ^с | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Учасники з будь-яким СНЯ, що пов'язане з препаратом ^с | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Учасники з будь-яким СНЯ, що призвело до летального наслідку | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Джерело даних: таблиця 3.6, таблиця 3.16, таблиця 3., таблиця 3.20, таблиця 3.21

Примітка: Учасники можуть бути додані до понад 1 групи дозування відповідно до діапазону маси тіла.

Примітка: У контексті 86 (87%) учасників отримували DTG впродовж принаймні 24 тижнів, а 74 (75%) учасники — впродовж принаймні 48 тижнів

(Джерело даних: таблиця 3.1).

- Частота випадків з поправкою на рівень впливу ($n/RY*100$) та відповідні 95% ДІ були розраховані за пуассонівською моделлю з \log (час впливу), включеним до моделі як дата припинення збору даних, узгоджуючи що модель з кожною окремою групою дозування відповідно до діапазону маси тіла та комбінацією доза/лікарська форма.
- До НЯ належали НЯ 1/2 ступеня, що призвели до модифікації дози або скасування препарату, НЯ ≥ 3 ступеня. Зверніть увагу, що не було НЯ 1 або 2 ступеня, які призвели до модифікації дози або скасування препарату, а всі СНЯ були ≥ 3 ступеня.

с. Зв'язок з препаратом визначався за формою ERC (Форма 30) за оцінкою комітетом.

Таблиця 31 Резюме НЯ з часом за групою дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування (популяція для оцінки безпеки)

| Категорія | n (%) | | | | | | | |
|--|---|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| | Частота/100 пацієнто-років (95% ДІ) ^a | | | | | | | |
| | Від 3 до <6 кг (N=1) | Від 6 до <10 кг (N=10) | Від 10 до <14 кг (N=8) | Від 14 до <20 кг (N=33) | Від 20 до <25 кг (N=28) | Від 25 до <30 кг (N=16) | Від 30 до <40 кг (N=6) | Загальна кількість унікальних учасників (N=99) |
| Учасники з НЯ ≥ 3 ступеня | | | | | | | | |
| За період до Тижня 24 | 0 | 4 (40) 152,2 (57,1; 405,5) | 1(20) 94,4 (13,3; 670,0) | 5(15) 28,1 (11,7; 67,6) | 3(11) 20,1 (6,5; 62,2) | 0 | 1(17) 30,4 (4,3; 215,7) | 14(14) 28,5 (16,9; 48,1) |
| За період до Тижня 48 | 0 | 4 (40) 152,2 (57,1; 405,5) | 1(20) 94,4 (13,3; 670,0) | 8(24) 28,6 (14,3; 57,2) | 4(14) 15,6 (5,8; 41,5) | 2(13) 12,3 (3,1; 49,1) | 1(17) 17,9 (2,5; 127,0) | 20(20) 25,2 (16,2; 39,0) |
| Учасники з СНЯ | | | | | | | | |
| За період до Тижня 24 | 0 | 2(20) 64,3 (16,1; 257,1) | 0 | 2(6) 10,9 (2,7; 43,6) | 0 | 0 | 1(17) 30,4 (4,3; 215,7) | 5(5) 9,7 (4,0; 23,3) |
| За період до Тижня 48 | 0 | 2(20) 64,3 (16,1; 257,1) | 0 | 4(12) 13,6 (5,1; 36,1) | 1(4) 3,5 (0,5; 25,2) | 0 | 1(17) 17,9 (2,5; 127,0) | 8(8) 9,5 (4,7; 18,9) |

Джерело даних: таблиця 3.9, таблиця 3.10, таблиця 3.22, таблиця 3.23

Примітка: N = кількість учасників у групі дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування до дослідження ODYSSEY.

Примітка: Не було НЯ 1 або 2 ступеня, які призвели до модифікації дози або скасування препарату. Крім того, не було НЯ, які вважалися пов'язаними з препаратом після ERC; про випадки з летальним наслідком не повідомлялося. Явища ≥ 3 ступеня включають СНЯ.

Примітка: У контексті 86 (87%) учасників отримували DTG впродовж принаймні 24 тижнів, а 74 (75%) учасники — впродовж принаймні 48 тижнів
(Джерело даних: таблиця 3.1).

а. Частота випадків з поправкою на рівень впливу ($n/PU*100$) та відповідні 95% ДІ були розраховані за пуассонівською моделлю з \log (час впливу), включеним до моделі як дата припинення збору даних, узгоджуючи що модель з кожною окремою групою дозування відповідно до діапазону маси тіла та комбінацією доза/лікарська форма.

За період до останньої точки часу кількість учасників з НЯ та СНЯ ≥ 3 ступеня в популяції визначення безпеки призначеної дози DTG та оцінки безпеки першої призначеної дози DTG показана у таблиці 32. В учасників, які отримували 25 мг FCT в популяції для оцінки безпеки, повідомлялося про декілька НЯ та СНЯ ≥ 3 ступеня (див. розділ 7.1.2).

Таблиця 32 Загальне резюме НЯ за популяціями у період до 28 лютого 2019 р.

| Категорія | n (%) Частота/100 пацієнто-років (95% ДІ) ^a | | |
|-----------------------------------|--|---|--|
| | Безпека (N=99) | Безпека призначеної дозы DTG (N=97) | Безпека першого застосування призначеної дози DTG (N=97) |
| Учасники з НЯ ≥ 3 ступеня | 21 (21) 19,3 (12,6; 29,6) | 10 (10) 16,5 (8,9; 30,6) | 10 (10) 16,2 (8,7; 30,1) |
| Учасники з СНЯ | 8 (8) 6,8 (3,4; 13,5) | 3 (3) 4,7 (1,5; 14,5) | 3 (3) 4,6 (1,5; 14,3) |

Джерело даних: таблиця 3.6, таблиця 3.7, таблиця 3.8, таблиця 3.17, таблиця 3.18, таблиця 3.19

Примітка: Явища ≥ 3 ступеня включають СНЯ.

a. Частота випадків з поправкою на рівень впливу ($n/PU*100$) та відповідні 95% ДІ були розраховані за пуассонівською моделлю з \log (час впливу).

Загальне резюме небажаних явищ відповідно до дози/лікарської форми

Також було розглянуто НЯ за лікарською формою та дозою на момент виникнення НЯ в популяції для оцінки безпеки за період до дати припинення збору даних з безпеки (таблиця 33). Хоча у більшості учасників, які отримували препарат у лікарській формі FCT, відзначалися НЯ ≥ 3 ступеня з використанням нескоригованих показників частоти, частота випадків з поправкою на рівень впливу була вищою для учасників, які отримували препарат у лікарській формі DT. Імовірно, це пояснюється тим, що більшість учасників, які отримували DT, не надали дані після Тижня 24. Загальна кількість НЯ, повідомлених при прийомі препарату у лікарській формі FCT, була збільшена завдяки НЯ 3 ступеня, про виникнення яких повідомлялося у 3 учасників (PID050134, PID 050157 та PID 050157), які приймали DTG FCT у дозі 25 мг 2 р/д через ТБ легень. Схожа частота НЯ та СНЯ ≥ 3 ступеня, скоригованих за тривалістю впливу, спостерігалася в пацієнтів, які отримували DT у популяції визначення безпеки призначеної дози DTG та оцінки безпеки першої призначеної дози DTG (джерело даних: таблиця 3.7, таблиця 3.8, таблиця 3.18, таблиця 3.19). Загалом порівняння між групами слід інтерпретувати з обережністю, оскільки кількість явищ була невеликою і учасники могли бути включені як до групи застосування FCT, так і DT. У порівнянні з учасниками, які приймали FCT, в учасників групи DT спостерігалася більша частота НЯ та СНЯ ≥ 3 ступеня при розгляді за величиною дози на момент зарахування у дослідження та лікарською формою препарату за період до Тижня 24 та Тижня 48 (таблиця 34, таблиця 35). У більшості учасників, які спочатку отримували DT, у порівнянні з учасниками, які отримували FCT, могли спостерігатися НЯ та СНЯ ≥ 3 ступеня через вік, оскільки до групи застосування DT зараховувалися пацієнти більш молодшого віку. У таблиці 33 показані НЯ з розбивкою на групи дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент виникнення явища з

моменту останньої точки часу. У пізніші точки часу більша кількість НЯ ≥ 3 ступеня в учасників, які отримували FCT, зумовила загалом більшу частку для цієї лікарської форми препарату. Однак, оскільки менша кількість учасників, які отримували DTG у вигляді DT, приймали препарат після 24 тижнів (таблиця 20), це спостереження слід інтерпретувати з обережністю. Протягом 24 тижнів найбільша частка та частота явищ, скоригована за тривалістю впливу, НЯ та СНЯ ≥ 3 ступеня у всіх популяціях повідомлялася в учасників, які отримували DT у дозі 15 мг на момент виникнення явища. Ці учасники, які отримували DT у дозі 15 мг, були тими самими 4 учасниками, які на момент виникнення явища належали до категорії маси тіла від 6 до <10 кг (таблиця 30). Інших закономірностей залежно від дози не спостерігалось.

Таблиця 33 Загальна кількість НЯ за групою дозування та лікарською формою на момент виникнення НЯ (популяція для оцінки безпеки)

| Категорія | n (%) Частота/100 пацієнто-років (95% ДІ) ^a | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|--|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---|--|
| | 15 мг DT (N=10) | 20 мг DT (N=8) | 25 мг DT (N=25) | Проміжний результат для DT (N=47) | 25 мг FCT (N=76) | 50 мг FCT (N=54) | 25 мг FCT BID + R (N=6) | FCT Проміжний результат (N=83) | Загальна кількість для DTG (N=99) |
| Учасники з НЯ ≥ 3 ступеня | 4 (40) 204,3 (76,7; 544,4) | 1(13) 53,0 (7,5; 376,3) | 1(4) 13,6 (1,9; 96,9) | 6(13) 13,6 (17,6; 87,2) | 9(12) 20,8 (10,8; 39,9) | 4(7) 8,7 (3,3; 23,1) | 2(33) 71,5 (17,9; 286,1) | 15(18) 15,8 (9,5; 26,2) | 21(21) 19,3 (12,6; 29,6) |
| Учасники з СНЯ | 2(20) 82,0 (20,5; 327,8) | - | - | 2(4) 12,5 (3,1; 49,8) | 4(5) 8,7 (3,3; 23,2) | 1(2) 2,1 (0,3; 14,6) | 1(17) 32,7 (4,6; 231,9) | 6(7) 5,9 (2,6; 13,0) | 8(8) 6,8 (3,4; 13,5) |

Джерело даних: таблиця 3.6, таблиця 3.17

Примітка: Учасники можуть бути додані до понад 1 групи дозування відповідно до діапазону маси тіла.

Примітка: Група дозування відповідно до діапазону маси тіла та лікарською формою/дозою DTG ґрунтуються на діапазоні маси тіла та дозі на момент початку / виникнення НЯ.

Примітка: Усі СНЯ ≥ 3 ступеня.

Примітка: Дози/лікарські форми без НЯ не представлені (тобто 5 мг DT, 10 мг DT, 30 мг DT, 20 мг FCT, 35 мг FCT та 50 мг FCT BID+R)

а. Частота випадків з поправкою на рівень впливу ($n/PU \cdot 100$) та відповідні 95% ДІ були розраховані за пуассонівською моделлю з лог (час впливу), включеним до моделі як дата припинення збору даних, узгоджуючи що модель з кожною окремою групою дозування відповідно до діапазону маси тіла та комбінацією доза/лікарська форма.

Таблиця 34 Загальна кількість НЯ за групою дозування та лікарською формою за період до Тижня 24 (популяція для оцінки безпеки)

| Категорія | Доза/лікарська форма на момент зарахування, n (%) Частота/100 пацієнто-років (95% ДІ) ^a | | | | | | | |
|-----------|--|-------------------|--|---------------------|--------------------|--------------------|---|--|
| | 15 мг DT (N=10) | 20 мг DT (N=8) | Проміжний результат для DT (N=16) | 25 мг FCT (N=70) | 35 мг FCT (N=6) | 50 мг FCT (N=1) | FCT Проміжний результат (N=83) | Загальна кількість для DTG (N=99) |
| | 4 (40) 152,2 | 1 (20) 94,4 | 5 (31) 127,6 | 7 (10) 18,3 | 1 (17) 30,4 | 1 (100) 429,7 | 9 (11) 19,9 | 14 (14) 28,5 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Учасники з НЯ ≥ 3 ступеня | (57,1; 1405,5) | (13,3; 670,0) | (53,1; 306,6) | (8,7; 38,4) | (4,3; 215,7) | (60,5; 3050,5) | (10,4; 38,3) | (16,9; 48,1) |
| Учасники з СНЯ | 2 (20) 64,3 (16,1; 1257,1) | 0 | 2 (13) 43,5 (10,9; 173,9) | 2 (3) 5,1 (1,3; 20,2) | 1 (17) 30,4 (4,3; 215,7) | 0 | 3 (4) 6,4 (2,1; 19,8) | 5 (5) 9,7 (4,0; 23,3) |

Джерело даних: таблиця 3.6; таблиця 3.17

Примітка: N = кількість учасників у групі дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування та за групами дози/лікарської форми DTG.

Примітка: Групи дозування відповідно до діапазону маси тіла та дози/лікарської форми DTG ґрунтуються на даних дослідження ODYSSEY у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування та дозування.

Примітка: Усі СНЯ ≥ 3 ступеня.

Примітка: Дози/лікарські форми без НЯ не представлені (тобто 5 мг DT). Зарахування до дослідження не проводилося за такими дозами: 10 мг DT, 25 мг DT, 30 мг DT, 20 мг FCT, 25 мг FCT BID + R та 50 мг FCT BID + R.

a. Частота випадків з поправкою на рівень впливу ($n/PY*100$) та відповідні 95% ДІ були розраховані за пуассонівською моделлю з \log (час впливу), включеним до моделі як дата припинення збору даних, узгоджуючи цю модель з кожною окремою групою дозування відповідно до діапазону маси тіла та комбінацією доза/лікарська форма.

Таблиця 35 Загальна кількість НЯ за групою дозування та лікарською формою за період до Тижня 48 (популяція для оцінки безпеки)

| Категорія | Доза/лікарська форма на момент зарахування, n (%) Частота/100 пацієнто-років (95% ДІ) ^a | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|--|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| | 15 мг DT (N=10) | 20 мг DT (N=5) | Проміжний результат для DT (N=16) | 20 мг FCT (N=5) | 25 мг FCT (N=70) | 35 мг FCT (N=6) | 50 мг FCT (N=1) | 25 FCT BID+R (N=1) | Проміжний результат для FCT (N=83) | Загальна кількість для DTG (N=99) |
| Учасники з НЯ ≥ 3 ступеня | 4 (40) 152,2 (57,1; 405,5) | 1(20) 94,4 (13,3; 670,0) | 5(31) 127,6 (53,1; 306,6) | 1(20) 24,4 (3,4; 173,3) | 11(16) 17,0 (9,4; 30,7) | 1(17) 17,9 (2,5; 127,0) | 1(100) 429,7 (60,5; 3050,5) | 1(100) 108,4 (15,3; 769,4) | 15(18) 19,9 (12,0; 32,9) | 20(20) 25,2 (16,2; 39,0) |
| Учасники з СНЯ | 2(20) 64,3 (16,1; 257,1) | 0 | 2(13) 43,5 (10,9; 173,9) | 0 | 5(7) 7,3 (3,1; 17,7) | 1(17) 17,9 (2,5; 127,0) | 0 | 0 | 6(7) 7,5 (3,4; 16,7) | 8(8) 9,5 (4,7; 18,9) |

Джерело даних: таблиця 3.10; таблиця 3.23

Примітка: N = кількість учасників у групі дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування та за групами дози/лікарської форми DTG.

Примітка: Групи дозування відповідно до діапазону маси тіла та дози/лікарської форми DTG ґрунтуються на даних дослідження ODYSSEY у групах дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування та дозування.

Примітка: У контексті 18/47 (38%) учасників отримували DT впродовж принаймні 24 тижнів, а 76/83 (92%) учасників отримували FCT впродовж принаймні 24 тижнів (Джерело даних: таблиця 3.1).

Примітка: Усі СНЯ ≥ 3 ступеня.

Примітка: Дози/лікарські форми без НЯ не представлені (тобто 5 мг DT). Зарахування до дослідження не проводилося за такими дозами: 10 мг DT, 25 мг DT, 30 мг DT, 20 мг FCT, 25 мг FCT BID + R та 50 мг FCT BID + R.

a. Частота випадків з поправкою на рівень впливу ($n/PY*100$) та відповідні 95% ДІ були розраховані за пуассонівською моделлю з \log (час впливу), включеним до моделі як дата припинення збору даних, узгоджуючи цю модель з кожною окремою групою дозування відповідно до діапазону маси тіла та комбінацією доза/лікарська форма.

Найбільш поширені небажані явища

Гепатит А, пневмонія, анемія та нейтропенія були НЯ, які спостерігалися у понад 1 учасника до дати припинення збору даних з безпеки (джерело даних: таблиця 3.6). Результати для популяції визначення безпеки призначеної дози DTG та оцінки безпеки першої призначеної дози DTG були подібними (джерело даних: таблиця 3.7, таблиця 3.8). Резюме усіх клінічних НЯ за період до Тижня 24 та Тижня 48 за групами дозуванням відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування та терміном переважного використання в популяції для оцінки безпеки представлено у таблиці 3.9 та таблиці 3.10 «Джерело даних». НЯ, про виникнення яких повідомлялося більше ніж в 1 учасника за період до Тижня 48, представлені у таблиці 36.

Таблиця 36 Найпоширеніші НЯ (всього у ≥ 2 учасників) за групою дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування за період до Тижня 48 (популяція для оцінки безпеки)

| Термін переважного застосування (РТ) | n (%) Частота/100 пацієнто-років (95% ДІ) | | | | | | | Загальна кількість унікальних учасників (N=99) |
|--------------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|--|
| | Від 3 до <6 кг (N=1) | Від 6 до <10 кг (N=10) | Від 10 до <14 кг (N=5) | Від 14 до <20 кг (N=33) | Від 20 до <25 кг (N=28) | Від 25 до <30 кг (N=16) | Від 30 до <40 кг (N=6) | |
| Нейтропенія | 0 | 0 | 1 (20) 79,4 (11,2; 563,7) | 1 (3) 3,3 (0,5; 23,5) | 2 (7) 7,5 (1,9; 30,0) | 1 (6) 6,1 (0,9; 43,2) | 0 | 5 (5) 5,9 (2,5; 14,2) |
| Анемія | 0 | 1 (10) 30,4 (4,3; 216,1) | 1 (20) 94,4 (13,3; 670,0) | 0 | 0 | 1 (6) 6,1 (0,9; 43,3) | 0 | 3 (3) 3,5 (1,1; 10,7) |
| Гепатит А | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2) 2,3 (0,6; 9,1) |
| Пневмонія | 0 | 1 (10) 29,6 (4,2; 209,8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2) 2,3 (0,6; 9,2) |

Джерело даних: таблиця 3.10

Примітка: Частота випадків з поправкою на рівень впливу ($n/RY*100$) та відповідні 95% ДІ були розраховані за пуассонівською моделлю з \log (час впливу), включеним до моделі як дата припинення збору даних, узгоджуючи цю модель з кожною окремою групою дозування відповідно до діапазону маси тіла та комбінацією доза/лікарська форма.

Примітка: N = кількість учасників у групі дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування.

Усі небажані явища (3 /4 ступеня)

Резюме усіх НЯ ≥ 3 ступеня в популяції для оцінки безпеки за період до 28 лютого 2019 р. показано у таблиці 37. Більше ніж половина явищ виникли протягом перших 24 тижнів лікування і найчастіше належали до КСО «Інфекції та паразитарні захворювання» та КСО «Порушення з боку крові та лімфатичної системи» (джерело даних: таблиця 3.6).

Таблиця 37 Учасники з НЯ ≥ 3 ступеня (популяція для оцінки безпеки)

| PID | Вік ^a /стать | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування ^b | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент початку НЯ | Термін(-и) переважного застосування НЯ ^c | СНЯ | Максимальний ступінь тяжкості | Кількість днів після прийому 1-ї дози | Застосування досліджуваного препарату припинено? |
|--------|-------------------------|--|--|---|-----|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| 048178 | 11 місяців/чоловіча | Від 6 до <10 кг | Від 6 до <10 кг | Діарея | Ні | 3 | 14 | Ні |
| 049573 | 2 роки/жіноча | Від 6 до <10 кг | Від 6 до <10 кг | Недостатнє харчування | Так | 4 | 63 | Ні |
| | | | | Інфекція нижніх дихальних шляхів | Так | 3 | 63 | Ні |
| 050181 | 10 місяців/жіноча | Від 6 до <10 кг | Від 6 до <10 кг | Анемія | Ні | 3 | 22 | Ні |
| 089125 | 1 рік/жіноча | Від 6 до <10 кг | Від 6 до <10 кг | Середній отит | Так | 3 | 16 | Ні |
| | | | | Пневмонія | Так | 3 | 16 | Ні |
| 050184 | 2 роки/чоловіча | Від 10 до <14 кг | Від 10 до <14 кг | Анемія | Ні | 3 | 22 | Ні |
| | | | | Нейтропенія | Ні | 4 | 95 | Ні |
| 050160 | 5 років/жіноча | Від 14 до <20 кг | Від 14 до <20 кг | Пневмонія | Ні | 3 | 317 | Ні |
| 048526 | 8 років/чоловіча | Від 20 до <25 кг | Від 20 до <25 кг | Гострий синусит | Так | 3 | 227 | Ні |
| 049538 | 10 років/чоловіча | Від 20 до <25 кг | Від 20 до <25 кг | Нейтропенія | Ні | 3 | 16 | Ні |
| 049554 | 5 років/жіноча | Від 14 до <20 кг | Від 14 до <20 кг | Гепатит А | Ні | 4 | 161 | Так |
| 050136 | 9 років/чоловіча | Від 20 до <25 кг | Від 20 до <25 кг | Нейтропенія | Ні | 3 | 29 | Ні |
| 050141 | 4 роки/чоловіча | Від 14 до <20 кг | Від 14 до <20 кг | Судоми | Ні | 3 | 136 | Ні |
| 050151 | 6 років/чоловіча | Від 14 до <20 кг | Від 20 до <25 кг | Гепатит А | Так | 4 | 253 | Так ^d |
| 089114 | 4 роки/жіноча | Від 14 до <20 кг | Від 14 до <20 кг | Малярія | Так | 3 | 96 | Ні |
| 089514 | 9 років/жіноча | Від 20 до <25 кг | Від 20 до <25 кг | Підвищення рівня печінкових ферментів | Ні | 3 | 168 | Ні |
| | | | | Тромбоцитопенія | Ні | 3 | 168 | Ні |
| 089527 | 7 років/жіноча | Від 14 до <20 кг | Від 20 до <25 кг | Кір | Так | 3 | 352 | Ні |
| 048128 | 10 років/чоловіча | Від 25 до <30 кг | Від 25 до <30 кг | Нейтропенія | Ні | 3 | 337 | Ні |
| | | | | Нейтропенія | Ні | 3 | 505 | Ні |
| 048160 | 12 років/чоловіча | Від 30 до <40 кг | ≥40 кг | Перелом | Ні | 3 | 568 | Ні |
| 048511 | 17 років/чоловіча | Від 25 до <30 кг | Від 30 до <40 кг | Анемія | Ні | 3 | 324 | Ні |
| 050129 | 12 років/чоловіча | Від 30 до <40 кг | Від 30 до <40 кг | Токсична нефропатія | Так | 4 | 406 | Ні |
| | | | | Криптококовий менингіт | Так | 4 | 152 | Ні |

| | | | | | | | | |
|--------|------------------|------------------|------------------|------------------------|-----|---|-----|----|
| | | | | Криптококовий менингіт | Так | 4 | 394 | Ні |
| 050134 | 6 років/жіноча | Від 14 до <20 кг | Від 14 до <20 кг | Нейтропенія | Ні | 3 | 85 | Ні |
| 050157 | 6 років/чоловіча | Від 14 до <20 кг | Від 20 до <25 кг | Підвищена температура | Так | 3 | 134 | Ні |

Джерело даних: перелік 4, перелік 6, перелік 12

Примітка: для визначення ступеня тяжкості використовувалася класифікація DAIDS версії 2.0.

- a. Вік на момент рандомізації.
- b. Група дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування до дослідження ODYSSEY.
- c. НЯ, зареєстровані за Формою 30 (ERC без доступу до рандомізаційних кодів).
- d. Жодних дій щодо скасування DTG за Формою 30 не виконувалося, оскільки застосування DTG було припинено до офіційного встановлення діагнозу гепатиту А. Підвищення рівня білірубіну та рівня печінкових ферментів були зареєстровані як НЯ, що призвели до скасування препарату за рішенням дослідника місця проведення дослідження (джерело даних: перелік 12). Ці явища згодом були об'єднані під терміном «Гепатит А» за рішенням ERC (див. таблицю 50).

Небажані явища, пов'язані з застосуванням препарату

Жодне з НЯ не вважалось пов'язаним з препаратом (джерело даних: таблиця 3.16, таблиця 3.21).7.1.6. Небажані явища, що призвели до скасування досліджуваного препарату.

Було 2 учасники, які припинили лікування DTG через НЯ і в обох було діагностовано гепатит А (таблиця 38).

Обидва учасники відповідали визначеним у протоколі критеріям печінкових подій (джерело даних: перелік 43).

Докладнішу інформацію див. у розділі 11.3.2, а повний опис випадків СНЯ — у розділі 11.1.

Таблиця 38 Припинення застосування DTG в учасників через НЯ

| PID | Вік на момент зарахування/стать | Група дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент початку НЯ | Термін переважного застосування | Серйозність/ступінь тяжкості | Кількість днів після прийому 1-ї дози |
|--------|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| 050151 | 6 років/Ч | Від 20 до <25 кг | Гепатит А ^a | Так/ ступінь 4 | 253 |
| 049554 | 5 років/Ж | Від 14 до <20 кг | Гепатит А | Ні/ ступінь 4 | 161 |

Джерело даних: перелік 6, перелік 12

- a. Підвищення рівня білірубіну та рівня печінкових ферментів були зареєстровані як НЯ, що призвели до скасування препарату за рішенням дослідника місця проведення дослідження. Ці явища згодом були об'єднані під терміном «Гепатит А» за рішенням ERC.

Таблиця 40 Резюме даних явища «Підвищення рівня АЛТ» за групами дозування відповідно до діапазону маси тіла на момент зарахування в дослідження (популяція для оцінки безпеки)

| Група дозування відповідно до діапазону маси тіла | За період до Тижня 24 | | | | За період до Тижня 48 | | | |
|---|-----------------------|------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|------------|
| | Ступінь | | | | Ступінь | | | |
| | 1 n (%) | 2 n (%) | 3 n (%) | 4 n (%) | 1 n (%) | 2 n (%) | 3 n (%) | 4 n (%) |
| Від 3 до <6 кг (N=1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Від 6 до <10 кг (N=10) | 1 (10) | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 |
| Від 10 до <14 кг (N=5) | 1 (20) | 0 | 0 | 0 | 1 (20) | 0 | 0 | 0 |
| Від 14 до <20 кг (N=33) | 2 (6) | 1 (3) | 0 | 1 (3) | 2 (6) | 2 (6) | 0 | 2 (6) |
| Від 20 до <25 кг (N=28) | 2 (7) | 0 | 1 (4) | 0 | 3 (11) | 0 | 1 (4) | 0 |
| Від 25 до <30 кг (N=16) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Від 30 до <40 кг (N=6) | 2 (33) | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 0 | 0 |

Джерело даних: таблиця 3.39, таблиця 3.83

Примітка: Максимальна токсичність після вихідного рівня за групами дози/лікарської форми DTG на момент зарахування у дослідження за період до Тижня 24 (День 210) або до Тижня 48 (День 378).

23. Висновок (резюме)

Досліджувана популяція

- Усі учасники були представниками негроїдної/афроамериканської раси, приблизно половина (52%) — жінки, а 61% — віком від 6 до <12 років.
- Подвійне застосування НІЗТ та ННІЗТ було встановлено серед 100% учасників в популяції для оцінки безпеки, які раніше отримували лікування, причому про застосування інгібіторів протеази не повідомлялося.

Фармакокінетика

- Для найвищих доз за досліджуваними групами дозування відповідно до діапазону маси тіла (включно з лікарською формою):
 - Усі дози відповідали GM цільового показника AUC_{0-24h}
 - Більшість доз (5/7) відповідали GM цільового показника C_{24h}.
- Спостерігається чітка залежність вік/маса тіла для ФК DTG. Це відображає зниження кліренсу препарату зі зниженням маси тіла.
- Спостерігалася узгодженість між дозами та лікарськими формами з огляду на ФК результати, що дозволило врахувати різницю у біодоступності між таблетками, вкритими плівковою оболонкою та диспергованими таблетками:
 - Спостерігалася більша варіація значень C_{24h} у порівнянні з показниками AUC_{0-24h} або C_{max}
 - За відносно низької кількості учасників у кожній групі дозування відповідно до діапазону маси тіла

| | |
|--|--|
| | <p>ця варіація може призвести до випадкових результатів, які не відображають дані більшої популяції та не узгоджуються з великим обсягом даних дослідження. Це може бути причиною нижчого, ніж очікувалося, GM показника C24h.</p> <ul style="list-style-type: none">• Попри високі значення C_{max} у дітей у порівнянні з ретроспективними значеннями у дорослих DTG добре переносився при тривалій терапії й жодних додаткових проблем безпеки ідентифіковано не було. Загальна безпека, профіль безпеки DTG серед дітей не спричиняє занепокоєнь у порівнянні з профілем безпеки, що спостерігається у дорослих. |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p>_____</p> <p>Підпис</p> <p>_____</p> <p>Baptiste Rousseau Менеджер проектів, Відділ регуляторних питань ВііВ Хелскеа</p> <p>20 серпня 2024</p> |

Переклад виконав:

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





Clinical Trial Report – 3

| | |
|--|---|
| 1. Name of medicinal product <i>(number of license if available)</i> | TIVICAY dispersible tablets 5 mg |
| 2. MA applicant | ViiV Healthcare UK Limited, UK |
| 3. Manufacturer | Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) , UK Glaxo Wellcome S.A., Spain (batch release site) |
| 4. Conducted Trials <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No justify, if no | |
| 4.1. Type of medicinal product according on which the registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). |
| 5. Full name of CT, CT code | Relative bioavailability study of a tablet formulation vs. Pediatric granule formulation of dolutegravir 50 mg and effect of different types of water plus infant formula on the pediatric granule formulation in healthy male and female volunteers (CT code ING114556) |
| 6. CT phase | Phase I |
| 7. CT period | from [21June2014] - [22August2011] |
| 8. Countries of CT sites | USA |
| 9. Number of subjects | In this study, 20 subjects included. |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the single-dose relative bioavailability of an oral dolutegravir (DTG) granule formulation given as single 50 mg doses in the fasted state administered with and without various liquids (purified water, Contrex mineral water, and a milk-based infant formula) compared to the tablet formulation administered with tap water in the fasted state. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the palatability of the granule formulation with and without liquids. |

- To assess the safety and tolerability of an oral DTG granule formulation given as single 50 mg doses in the fasted state with and without various liquids compared to the current tablet formulation administered with tap water.

11. Design of CT

Study Design Schematic

| Sequence | Period 1 ₁ | Period 2 ₁ | Period 3 ₁ | Period 4 ₁ | Period 5 ₁ |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | A ₂ | B ₃ | E ₆ | C ₄ | D ₅ |
| 2 | B | C | A | D | E |
| 3 | C | D | B | E | A |
| 4 | D | E | C | A | B |
| 5 | E | A | D | B | C |
| 6 | D | C | E | B | A |
| 7 | E | D | A | C | B |
| 8 | A | E | B | D | C |
| 9 | B | A | C | E | D |
| 10 | C | B | D | A | E |

- There was a wash out of ≥5 days between doses of study medication
- Treatment A=DTG 50 mg using the current Phase 3 formulation 50 mg tablet was given with 240 mL tap water
- Treatment B=DTG 50 mg using the granule formulation, was given directly to mouth (no liquid)
- Treatment C=DTG 50 mg using the granule formulation was given with 30 mL purified water.
- Treatment D=DTG 50 mg using the granule formulation was given with 30 mL Contrex mineral water.
- Treatment E=DTG 50 mg using the granule formulation was given with 30 mL milk-based infant formula.

12. Main inclusion criteria

Healthy as determined by a responsible and experienced physician, based on a medical evaluation including medical history, physical examination, laboratory tests and cardiac monitoring. Between 18 and 65 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent.

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength

Full description is found in the Clinical Study Report.

14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength

N/A

15. Concomitant therapy

This study was conducted in the healthy subjects.

16. Efficacy evaluation criteria: : N/A

17. Safety evaluation criteria: Safety and tolerability parameters were by change from baseline in number of subjects with adverse events and toxicity grading of clinical laboratory tests.

18. Statistical methods: No formal hypothesis was tested. For area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time (AUC[0-∞]), area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration (AUC[0-t]), and maximum observed

concentration (C_{max}), point estimates and corresponding 90% confidence intervals (CIs) were constructed for the ratio of the geometric mean of the test treatment to the geometric mean of the reference treatment, $\mu(\text{test})/\mu(\text{reference})$.

19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)

Full description is found in the Clinical Study Report.

20. Pharmacokinetic results

Plasma DTG exposures following administration of DTG Granules for Oral Suspension directly to mouth without liquid or reconstituted with various liquids were moderately higher than those following administration of DTG Tablets, 50 mg

Statistical Analysis of Plasma DTG PK: Relative Bioavailability of DTG Granules vs. DTG Tablets

| Comparison | Ratio of GLS Means (90% CI) | | | |
|------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Plasma DTG PK Parameter | | | |
| | AUC(0-∞) | AUC(0-t) | C _{max} | C ₂₄ |
| B vs A | 1.58 [1.46, 1.71] | 1.58 [1.46, 1.71] | 1.62 [1.49, 1.77] | 1.61 [1.47, 1.75] |
| C vs A | 1.57 [1.45, 1.70] | 1.58 [1.46, 1.71] | 1.66 [1.52, 1.81] | 1.58 [1.45, 1.72] |
| D vs A | 1.55 [1.43, 1.67] | 1.56 [1.44, 1.69] | 1.65 [1.51, 1.79] | 1.52 [1.40, 1.66] |
| E vs A | 1.83 [1.69, 1.98] | 1.84 [1.70, 1.99] | 2.02 [1.86, 2.20] | 1.88 [1.72, 2.04] |
| B vs C | 1.01 [0.933, 1.09] | 1.00 [0.928, 1.09] | 0.978 [0.899, 1.07] | 1.02 [0.933, 1.11] |
| D vs C | 0.986 [0.912, 1.07] | 0.990 [0.915, 1.07] | 0.993 [0.912, 1.08] | 0.965 [0.886, 1.05] |
| E vs C | 1.17 [1.08, 1.26] | 1.17 [1.08, 1.26] | 1.22 [1.12, 1.33] | 1.19 [1.09, 1.29] |

Treatment A = DTG Tablets, 50 mg

Treatment B = DTG Granules for Oral Suspension, 50 mg administered directly to mouth (no liquid)

Treatment C = DTG Granules for Oral Suspension, 50 mg reconstituted with 15 mL (+15 mL rinse) purified water

Treatment D = DTG Granules for Oral Suspension, 50 mg reconstituted with 15 mL (+15 mL rinse) HMC water (Contrex)

Treatment E = DTG Granules for Oral Suspension, 50 mg reconstituted with 15 mL (+15 mL rinse) Enfagrow milk-based infant formula

Note: Contrex water contains calcium + magnesium of approximately 524 mg/L.

Note: Treatments A, C, D, E were administered with a total of 240 mL liquid (water or formula + water).

21. Efficacy results

N/A

22. Safety results

One adverse event (AE) was considered by the investigator to be related to study drug. Subject 561012 (DTG granule purified water) experienced drug-related mild headache on Period 2, Day 1. There were no Grade 3/4 AEs reported in the study. There were no deaths, SAEs and other significant AEs reported during this study.

Full description of safety results is found in the Clinical Study Report.

23. Conclusion (summary)

Pharmacokinetics

- The pediatric granule formulation showed higher oral bioavailability (55-83% for AUC(0-∞) and 62-102% for Cmax) compared to the tablet formulation under the fasted condition administered with and without various liquids.
- Oral bioavailability of the pediatric granule formulation was the same when the granule formulation was administered directly to mouth without liquid, with purified water and with Contrex mineral water.
- Oral bioavailability of the pediatric granule formulation was the highest when administered with milk-based infant formula compared to other treatments. AUC(0-∞) and Cmax from the granule formulation mixed with the milk-based infant formula were on average 17% and 22% higher, respectively, than mixed with purified water.
- The exposure of DTG following administration of the granule formulation alone, with different types of water and with formula exceeded that of the tablet, demonstrating the DTG granule can be reconstituted without restriction on the type of liquid, or can be administered directly to mouth (e.g., when potable water is not available).

Safety

- All formulations of DTG were well-tolerated in this study. No deaths, serious AEs, or AEs leading to withdrawal from the study occurred. No clinically significant changes in clinical laboratory values, vital signs, or ECGs were observed during the study.

Applicant (Marketing Authorization Holder)



Signature

Baptiste Rousseau
Project Manager, Regulatory Affairs
ViiV Healthcare

20 August 2024

Звіт про клінічне дослідження – 3

| | |
|---|--|
| 1. Найменування лікарського засобу (номер ліцензії за наявності) | ТІВІКЕЙ |
| 2. Заявник реєстрації | «ViiV Хелскер ЮК Лімітед», Велика Британія (ViiV Healthcare UK Limited, UK), |
| 3. Виробник | Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс, Велика Британія (Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK); Глаксо Веллком С.А., Іспанія (Glaxo Wellcome S.A.), Spain |
| 4. Проведені дослідження √ Так □ Ні обґрунтуйте, якщо ні | |
| 4.1. Тип лікарського засобу, щодо якого відбулося або планувалося проведення реєстрації | Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє). |
| 5. Повна назва КД, код КД | Дослідження відносної біодоступності таблетованої форми порівняно з дитячою гранульованою формою долутегравіру 50 мг та впливу різних типів води плюс дитячої суміші на дитячу гранульовану форму у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі (код СТ ING114556) |
| 6. Фаза КД | Фаза I |
| 7. Період КД | з [21 червня 2014 року] по [22 серпня 2014 року] |
| 8. Країни, де знаходяться центри, у яких проводилося КД | США |
| 9. Кількість учасників | До цього дослідження було включено 20 учасників. |
| 10. Основна мета та вторинні цілі КД | <p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити відносну біодоступність разового застосування перорального гранульованого долутегравіру (DTG) у вигляді одноразової дози 50 мг натщесерце з різними рідинами та без них (очищена вода, мінеральна вода Контрекс та дитяча молочна суміш) порівняно з таблетованою формою з водопровідною водою натщесерце. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити смакову привабливість гранульованої форми з рідинами та без них. |

| | <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та переносимість перорального гранульованого DTG у вигляді одноразової дози 50 мг натщесерце з різними рідинами та без них порівняно з поточною таблетованою формою з водопровідною водою. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|
| 11. Дизайн КД | Схема дослідження | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Послідовність</th> <th>Період 1₁</th> <th>Період 2₁</th> <th>Період 3₁</th> <th>Період 4₁</th> <th>Період 5₁</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>A₂</td> <td>B₃</td> <td>E₆</td> <td>C₄</td> <td>D₅</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>A</td> <td>D</td> <td>E</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>C</td> <td>D</td> <td>B</td> <td>E</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>D</td> <td>E</td> <td>C</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>E</td> <td>A</td> <td>D</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>D</td> <td>C</td> <td>E</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>E</td> <td>D</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>A</td> <td>E</td> <td>B</td> <td>D</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>8</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>E</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>C</td> <td>B</td> <td>D</td> <td>A</td> <td>E</td> </tr> </tbody> </table> | Послідовність | Період 1 ₁ | Період 2 ₁ | Період 3 ₁ | Період 4 ₁ | Період 5 ₁ | 1 | A ₂ | B ₃ | E ₆ | C ₄ | D ₅ | 2 | B | C | A | D | E | 3 | C | D | B | E | A | 4 | D | E | C | A | B | 5 | E | A | D | B | C | 6 | D | C | E | B | A | 7 | E | D | A | C | B | 8 | A | E | B | D | C | 9 | 8 | A | C | E | D | 10 | C | B | D | A | E |
| | Послідовність | Період 1 ₁ | Період 2 ₁ | Період 3 ₁ | Період 4 ₁ | Період 5 ₁ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | A ₂ | B ₃ | E ₆ | C ₄ | D ₅ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2 | B | C | A | D | E | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | C | D | B | E | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4 | D | E | C | A | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 | E | A | D | B | C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | D | C | E | B | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | E | D | A | C | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8 | A | E | B | D | C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 8 | A | C | E | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | C | B | D | A | E | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ol style="list-style-type: none"> Між дозами досліджуваного лікарського засобу спостерігався період вимивання протягом ≥ 5 днів Група А = DTG 50 мг з поточною лікарською формою (фази 3) таблетки 50 мг з 240 мл водопровідної води Група В = DTG 50 мг з гранульованою формою застосованою перорально (без рідини) Група С = DTG 50 мг з гранульованою формою з 30 мл очищеної води. Група D = DTG 50 мг з гранульованою формою з 30 мл мінеральної води Контрекс. Група E = DTG 50 мг з гранульованою формою з 30 мл дитячої молочної суміші. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12. Головні критерії включення | Здорові учасники за оцінкою відповідального та досвідченого лікаря, включаючи анамнез, фізикальний огляд, лабораторні аналізи та кардіологічний моніторинг. Вік від 18 до 65 років на момент підписання інформованої згоди. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, дозування | Повний опис міститься у Звіті про клінічне дослідження. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14. Препарат-порівняння, дозування, спосіб застосування, концентрація | Н/З | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15. Супутнє лікування | Це дослідження проводилось за участю здорових учасників. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16. Критерії оцінки ефективності: : | Н/З | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17. Критерії оцінки безпеки: | Параметри безпеки та переносимості визначали за зміною кількості пацієнтів із небажаними явищами порівняно з вихідним рівнем та за оцінкою токсичності клінічних лабораторних аналізів. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи: | Не вивчалась жодна формальна гіпотеза. Для площі під фармакокінетичною кривою від моменту застосування лікарського засобу з екстраполяцією до нескінченності ($AUC_{[0-\infty]}$), площі під фармакокінетичною кривою від моменту | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

застосування лікарського засобу до часу досягнення останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню (AUC[0-t]), та максимальної спостережуваної концентрації (C_{max}), точкові оцінки та відповідні 90 % довірчі інтервали (ДІ) були побудовані для співвідношення геометричного середнього тестового лікування до середнього геометричного еталонного лікування, $\mu(\text{тест})/\mu(\text{еталон})$.

19. Демографічні характеристики досліджуваної вибірки (стать, вік, раса тощо)

Повний опис міститься у Звіті про клінічне дослідження.

20. Результати фармакокінетики

Концентрація DTG у плазмі після застосування гранул DTG для пероральної суспензії без рідини або з різними рідинами була помірно вищою, ніж після застосування лікарського засобу DTG таблетки, 50 мг

Статистичний аналіз ФК DTG в плазмі: Відносна біодоступність гранул та таблеток DTG

| Порівняння | Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % ДІ) | | | |
|------------|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| | ФК параметри DTG у плазмі | | | |
| | AUC(0-∞) | AUC(0-t) | C _{max} | C ₂₄ |
| В та А | 1,58 [1,46, 1,71] | 1,58 [1,46, 1,71] | 1,62 [1,49, 1,77] | 1,61 [1,47, 1,75] |
| С та А | 1,57 [1,45, 1,70] | 1,58 [1,46, 1,71] | 1,66 [1,52, 1,81] | 1,58 [1,45, 1,72] |
| Д та А | 1,55 [1,43, 1,67] | 1,56 [1,44, 1,69] | 1,65 [1,51, 1,79] | 1,52 [1,40, 1,66] |
| Е та А | 1,83 [1,69, 1,98] | 1,84 [1,70, 1,99] | 2,02 [1,86, 2,20] | 1,88 [1,72, 2,04] |
| В та С | 1,01 [0,933, 1,09] | 1,00 [0,928, 1,09] | 0,978 [0,899, 1,07] | 1,02 [0,933, 1,11] |
| Д та С | 0,986 [0,912, 1,07] | 0,990 [0,915, 1,07] | 0,993 [0,912, 1,08] | 0,965 [0,886, 1,05] |
| Е та С | 1,17 [1,08, 1,26] | 1,17 [1,08, 1,26] | 1,22 [1,12, 1,33] | 1,19 [1,09, 1,29] |

Група А = DTG таблетки, 50 мг

Група В = DTG гранули для пероральної суспензії, 50 мг перорально (без рідини)

Група С = DTG гранули для пероральної суспензії, 50 мг розчинити з 15 мл (+15 мл промити) очищеної води

Група D = DTG гранули для пероральної суспензії, 50 мг розчинити з 15 мл (+15 мл промити) води з високим вмістом мінералів (Контрекс)

Група Е = DTG гранули для пероральної суспензії, 50 мг розчинити з 15 мл (+15 мл промити) дитячої молочної суміші Енфагроу

Примітка: Вода Контрекс містить приблизно 524 мг/л кальцію + магнію.

Примітка: Лікарські засоби груп А, С, D, Е застосовували з 240 мл рідини (вода або дитяча суміш + вода).

21. Результати щодо ефективності

Н/З

22. Результати щодо безпеки

Дослідник вважав одне небажане явище (НЯ) пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом.

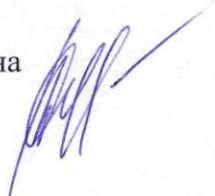
| | |
|---|--|
| | <p>Учасник 561012 (гранули DTG з очищеною водою) відчув легкий головний біль, пов'язаний з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Період 2, день 1. НЯ ступеня 3/4 в межах цього дослідження зареєстровано не було. У цьому дослідженні не повідомлялось про летальні випадки, СНЯ та інші суттєві НЯ.</p> <p>Повний опис міститься у Звіті про клінічне дослідження.</p> |
| <p>23. Висновок (резюме)</p> | <p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гранульована форма для дітей продемонструвала вищу пероральну біодоступність (55-83 % для AUC(0-∞) та 62-102 % для C_{max}) порівняно з таблетованою формою натщесерце з різними рідинами та без них. • Пероральна біодоступність гранульованої форми для дітей була однаковою, коли гранульовану форму застосовували перорально без рідини, з очищеною водою та з мінеральною водою Контрекс. • Пероральна біодоступність гранульованої форми для дітей була найвищою при застосуванні з дитячою молочною сумішшю порівняно з іншими методами лікування. AUC(0-∞) та C_{max} гранульованої форми, змішаної з дитячою молочною сумішшю, були в середньому на 17 % та 22 % вищими відповідно, ніж з очищеною водою. • Експозиція DTG після застосування лише гранульованої форми з різними типами води та дитячою сумішшю перевищувала експозицію таблетки, демонструючи, що гранули DTG можна розчиняти незалежно від типу рідини або можна застосовувати перорально (наприклад, за відсутності питної води) <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> • У цьому дослідженні всі лікарські форми DTG добре переносилися. Не спостерігалось летальних випадків, серйозних НЯ або НЯ, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні. Під час дослідження не спостерігалось жодних клінічно значущих змін клінічних даних лабораторних аналізів, життєво важливих ознак або ЕКГ. |
| <p>Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)</p> | <p>_____</p> <p>Підпис</p> <p>_____</p> <p>Baptiste Rousseau</p> |

| | |
|--|---|
| | Менеджер проектів, Відділ регуляторних питань ВііВ Хелскер |
|--|---|

20 серпня 2024

Переклад виконав:

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





Clinical Trial Report – 4

| | |
|--|--|
| 1. Name of medicinal product <i>(number of license if available)</i> | TIVICAY dispersible tablets 5 mg |
| 2. MA applicant | ViiV Healthcare UK Limited, UK |
| 3. Manufacturer | Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK Glaxo Wellcome S.A., Spain (batch release site) |
| 4. Conducted Trials <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No justify, if no | |
| 4.1. Type of medicinal product according on which the registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). |
| 5. Full name of CT, CT code | A Phase 1, Single Dose, Crossover, Relative Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet as Compared to a Dolutegravir Pediatric Granule Formulation and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers (CT code 200401) |
| 6. CT phase | Phase I |
| 7. CT period | from [07July2014] - [24September2014] |
| 8. Countries of CT sites | USA |
| 9. Number of subjects | In this study, 15 subjects included. |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the relative bioavailability of Dolutegravir (DTG) 20 mg administered as dispersible tablets dispersed in low mineral content (LMC) water compared to the pediatric granule formulation reconstituted with purified water. • To compare the single dose pharmacokinetics of DTG 20 mg from the dispersible tablet formulation dispersed with Contrex mineral water compared to the dispersible tablet formulation dispersed with LMC water. • To compare the single dose pharmacokinetics of DTG 20 mg from the dispersible tablet formulation dispersed with LMC water with 30-minute holding compared to when dose is dispersed with LMC water and consumed immediately. |

- To compare the single dose pharmacokinetics of DTG 20 mg from the dispersible tablet formulation dispersed with LMC water with 30-minute holding compared to when dose is dispersed with LMC water and consumed immediately.

Secondary

- To assess the safety and tolerability of an oral DTG dispersible tablet formulation given as single 20 mg doses in the fasted state when dispersed with LMC and mineral water as well as the pediatric granule formulation reconstituted with purified water.
- To evaluate the palatability of the dispersible tablet.

11. Design of CT

Study Design Schematic

| Sequence | Period 1 | Period 2 | Period 3 | Period 4 | Period 5 |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1 | A | B | C | D | E |
| 2 | B | C | D | E | A |
| 3 | C | D | E | A | B |
| 4 | D | E | A | B | C |
| 5 | E | A | B | C | D |

Five treatments are listed below:

Treatment A: a single dose of DTG 20 mg of the pediatric granule formulation reconstituted with purified water.

Treatment B: a single dose of DTG 20 mg of the dispersible tablet formulation dispersed in LMC water and taken by subject immediately.

Treatment C: a single dose of DTG 20 mg of the dispersible tablet formulation dispersed in Contrex mineral water and taken by subject immediately.


Treatment D: a single dose of DTG 20 mg of the dispersible tablet formulation dispersed in LMC water, held for 30 minutes, re-dispersed, and then taken by subject.

Treatment E: a single dose of DTG 20 mg of the dispersible tablet formulation dispersed in Contrex mineral water, held for 30 minutes, re-dispersed, and then taken by subject.

| | |
|---|--|
| | |
| 12. Main inclusion criteria | Body weight ≥ 50 kg for males and ≥ 45 kg for females and body mass index (BMI) within the range 18.5 - 31.0 kg/m ² (inclusive). |
| 13. Investigational medicinal product, method of administration, strength | Further details is in clinical study report |
| 14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength | Further details is in clinical study report |
| 15. Concomitant therapy | This study was conducted in the healthy subjects to understand the bioavailability of DTG dispersible tablets as compared to granule formulations and effect of different types of water on dispersible tablets in healthy volunteers. |
| 16. Efficacy evaluation criteria: : N/A | |
| 17. Safety evaluation criteria: Safety and tolerability parameters were by change from baseline in number of subjects with adverse events and toxicity grading of clinical laboratory tests. | |
| 18. Statistical methods: No formal hypothesis was tested. For area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time (AUC[0- ∞]), area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration (AUC[0-t]), and maximum observed concentration (C _{max}), point estimates and corresponding 90% confidence intervals (CIs) were constructed for the ratio of the geometric mean of the test treatment to the geometric mean of the reference treatment, $\mu(\text{test})/\mu(\text{reference})$. | |
| 19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.) | N=15 |
| 20. Pharmacokinetic results | <p>Following single oral administration under fasted conditions, DTG Dispersible Tablets, 5 mg (4 tablets) delivered equivalent plasma DTG C_{max}, AUC(0-t), and AUC(0-∞) compared with DTG Granules for Oral Suspension (20 mg).</p> <p>The bioavailability of DTG was similar following administration of DTG Dispersible Tablets, 5 mg dispersed in LMC water and HMC water; allowing the dispersed drug to remain in the water for 30 minutes prior to ingestion had no impact on DTG bioavailability.</p> <p>Statistical Analysis of Plasma DTG PK: Relative Bioavailability of DTG Dispersible Tablet vs. DTG Granule (B/A) and Impact of Different Types of Water on the Bioavailability of DTG Dispersible Tablets</p> |

| Parameter Treatment | N | n | Geometric LS Means | Treatment Comparison | Ratio of Geometric LS Means | 90% CI of the Ratio |
|---------------------------|----|----|--------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------|
| AUC(0-t) (h*µg/mL) | | | | | | |
| A | 15 | 15 | 27.7 | - | - | - |
| B | 15 | 15 | 29.5 | B/A | 1.07 | (1.01, 1.12) |
| C | 15 | 15 | 28.0 | C/B | 0.947 | (0.897, 1.00) |
| D | 15 | 15 | 30.2 | D/B | 1.02 | (0.969, 1.08) |
| E | 15 | 15 | 29.0 | E/C | 1.04 | (0.984, 1.10) |
| AUC(0-∞) (h*µg/mL) | | | | | | |
| A | 15 | 15 | 30.7 | - | - | - |
| B | 15 | 15 | 32.7 | B/A | 1.07 | (1.01, 1.13) |
| C | 15 | 15 | 30.9 | C/B | 0.944 | (0.893, 0.999) |
| D | 15 | 15 | 33.6 | D/B | 1.03 | (0.971, 1.09) |
| E | 15 | 15 | 32.3 | E/C | 1.05 | (0.988, 1.11) |
| Cmax (µg/mL) | | | | | | |
| A | 15 | 15 | 1.77 | - | - | - |
| B | 15 | 15 | 1.99 | B/A | 1.13 | (1.06, 1.20) |
| C | 15 | 15 | 1.82 | C/B | 0.918 | (0.863, 0.976) |
| D | 15 | 15 | 1.96 | D/B | 0.987 | (0.928, 1.05) |
| E | 15 | 15 | 1.91 | E/C | 1.05 | (0.986, 1.12) |

| | |
|---------------------------------|---|
| | <p>Treatment A = DTG Granules for Oral Suspension (reconstituted with purified water [1.6 mg/mL]), 20 mg (12.5 mL) Treatment B = DTG Dispersible Tablets, 5 mg (4 tablets) dispersed in 12.5 mL LMC water (5% Contrex water/95% purified water) Treatment C = DTG Dispersible Tablets, 5 mg (4 tablets) dispersed in 12.5 mL HMC water (Contrex) Treatment D = DTG Dispersible Tablets, 5 mg (4 tablets) dispersed in 12.5 mL LMC water (5% Contrex water/95% purified water), let stand 30 minutes, redisperse and consume Treatment E = DTG Dispersible Tablets, 5 mg (4 tablets) dispersed in 12.5 mL HMC water (Contrex), let stand 30 minutes, redisperse and consume</p> <p>Note: Contrex water contains calcium + magnesium of approximately 524 mg/L. Note: AUC(0-t) was termed AUC(0-tau) in the CSR, but is AUC(0-t)</p> |
| 21. Efficacy results | N/A |
| 22. Safety results | One subject on treatments B and C experienced Grade 1 nausea which were resolved on the same day. The AEs were considered to be related to study drug. There were no Grade 3/4 AEs reported in the study. There were no deaths, SAEs and other significant AEs reported during this study. |
| 23. Conclusion (summary) | <p>Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolutegravir pharmacokinetic exposure following a single dose oral administration of 20 mg dispersible tablets dispersed in low mineral content water is equivalent to that following a single dose oral administration of 20 mg granule formation reconstituted with purified water. • Dolutegravir pharmacokinetic exposure following a single dose oral administration of 20 mg dispersible tablets dispersed in Contrex mineral water is equivalent to that following a single dose oral administration of 20 mg dispersible tablets dispersed in low mineral content water. • Dolutegravir pharmacokinetic exposure following a single dose oral administration of 20 mg dispersible tablets dispersed in both low and high mineral content water held for 30 minutes before , re-dispersed, and then consumed is equivalent to that following a single dose oral administration of 20 mg dispersible tablets redispersed in both low or high mineral content water and consumed immediately. <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no deaths, drug related SAEs, or withdrawals due to AEs. All AEs reported were mild in intensity, with only grade 1 treatment emergent lab abnormalities. There were no AEs |

| | |
|--|--|
| | <p>resulting in subject withdrawal.</p> <p>Palatability</p> <ul style="list-style-type: none">Based on the limited palatability assessment data, the majority of subjects described the taste and mouth feel of the dispersible tablet as acceptable. However, the granule formulation seemed to be more acceptable than the dispersible tablets. |
| Applicant (Marketing Authorization Holder) |  <hr/> <p>Signature</p> <hr/> <p>Baptiste Rousseau Project Manager, Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p> <p>20 August 2024</p> |

Звіт про клінічне дослідження – 4

| | |
|---|---|
| 1. Найменування лікарського засобу (номер ліцензії за наявності) | ТІВІКЕЙ, таблетки, що диспергуються, по 5 мг |
| 2. Заявник реєстрації | «ViiV Хелскер ЮК Лімітед», Велика Британія (ViiV Healthcare UK Limited, UK) |
| 3. Виробник | Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс, Велика Британія (Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK); Глаксо Веллком С.А., Іспанія (виробник для випуску серії) (Glaxo Wellcome S.A.), Spain (batch release site) |
| 4. Проведені дослідження | <input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні обґрунтуйте, якщо ні |
| 4.1. Тип лікарського засобу, щодо якого відбулося або планувалося проведення реєстрації | Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє). |
| 5. Повна назва КД, код КД | Дослідження I фази, однодозове, перехресне дослідження відносної біодоступності таблеток долутегравіра, що диспергуються в порівнянні з гранулами долутегравіра для педіатричного застосування та вплив різних типів води на таблетки, що диспергуються, у здорових добровольців (код КД 200401). |
| 6. Фаза КД | Фаза I |
| 7. Період КД | з [7 липня 2014 року] по [24 вересня 2014 року] |
| 8. Країни, де знаходяться центри, у яких проводилося КД | США |
| 9. Кількість учасників | У це дослідження було включено 15 учасників. |
| 10. Основна мета та вторинні цілі КД | <p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити відносну біодоступність долутегравіру (DTG) 20 мг у вигляді таблеток, що диспергуються, диспергованих у воді з низьким вмістом мінералів (НВМ), порівняно з гранульованою формою для дітей, розчиненою в очищеній воді. • Порівняти фармакокінетику разового застосування лікарського засобу DTG таблетки, що диспергуються, 20 мг, диспергованого у мінеральній воді Контрекс, порівняно з таблетками, що диспергуються, диспергованими у воді з НВМ. |

| | <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти фармакокінетику разового застосування лікарського засобу DTG таблетки, що диспергуються, 20 мг, диспергованого у воді з НВМ протягом 30 хвилин, порівняно з лікарською формою, дисперговою у воді з НВМ та застосованою негайно. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість пероральних таблеток, що диспергуються DTG у вигляді одноразової дози 20 мг натщесерце, диспергової у воді з НВМ та мінеральній воді, та гранульованої форми для дітей, розчиненої в очищеній воді. • Оцінити смакову привабливість таблеток, що диспергуються. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <p>11. Дизайн КД</p> | <p>Схема дослідження</p> <table border="1" data-bbox="696 515 2022 730"> <thead> <tr> <th>Послідовність</th> <th>Період 1</th> <th>Період 2</th> <th>Період 3</th> <th>Період 4</th> <th>Період 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>D</td> <td>E</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>D</td> <td>E</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>C</td> <td>D</td> <td>E</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>D</td> <td>E</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>E</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>D</td> </tr> </tbody> </table> <p>5 груп лікування:</p> <p>Група А: одноразова доза DTG 20 мг гранульованої форми для дітей, розчиненої в очищеній воді.</p> <p>Група В: одноразова доза DTG 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у воді з НВМ та застосованих негайно.</p> <p>Група С: одноразова доза DTG 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у мінеральній воді Контрекс та застосованих негайно.</p> <p>Група D: одноразова доза DTG 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у воді з НВМ протягом 30 хвилин, застосованих після повторного диспергування.</p> <p>Група E: одноразова доза DTG 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у мінеральній воді Контрекс протягом 30 хвилин, застосованих після повторного диспергування.</p> | Послідовність | Період 1 | Період 2 | Період 3 | Період 4 | Період 5 | 1 | A | B | C | D | E | 2 | B | C | D | E | A | 3 | C | D | E | A | B | 4 | D | E | A | B | C | 5 | E | A | B | C | D |
| Послідовність | Період 1 | Період 2 | Період 3 | Період 4 | Період 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | A | B | C | D | E | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | B | C | D | E | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | C | D | E | A | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | D | E | A | B | C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | E | A | B | C | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>12. Головні критерії включення</p> | <p>Маса тіла ≥ 50 кг для чоловіків та ≥ 45 кг для жінок та індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,5-31,0 кг/м² (включно).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, дозування</p> | <p>Більше деталей у Звіті про клінічне дослідження.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 14. Препарат-порівняння, дозування, спосіб застосування, концентрація | Більше деталей у Звіті про клінічне дослідження. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------------------------|--|-------------------------------|---|-------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|---|----|----|-------|---|---|---|---|----|----|-------|-----|------|--------------|---|----|----|-------|-----|-------|---------------|---|----|----|-------|-----|------|---------------|
| 15. Супутнє лікування | Це дослідження було проведено за участю здорових добровольців, щоб оцінити біодоступність таблеток, що диспергуються DTG порівняно з гранульованими формами та вплив різних типів води на таблетки, що диспергуються у здорових добровольців. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16. Критерії оцінки ефективності: : Н/З | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17. Критерії оцінки безпеки: Параметри безпеки та переносимості визначали за зміною кількості пацієнтів із небажаними явищами порівняно з вихідним рівнем та за оцінкою токсичності клінічних лабораторних аналізів. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи: Не вивчалась жодна формальна гіпотеза. Для площі під фармакокінетичною кривою від моменту застосування лікарського засобу з екстраполяцією до нескінченності (AUC[0-∞]), площі під фармакокінетичною кривою від моменту застосування лікарського засобу до часу досягнення останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню (AUC[0-t]), та максимальної спостережуваної концентрації (C _{max}), точкові оцінки та відповідні 90 % довірчі інтервали (ДІ) були побудовані для співвідношення геометричного середнього тестового лікування до середнього геометричного еталонного лікування, μ(тест)/μ(еталон). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19. Демографічні характеристики досліджуваної вибірки (стать, вік, раса тощо) | Загальна кількість - N=15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20. Результати фармакокінетики | <p>Після разового перорального застосування натщесерце лікарський засіб DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг (4 таблетки), продемонстрував еквівалентні значення C_{max}, AUC(0-t) та AUC(0-∞) DTG у плазмі порівняно з гранулами DTG для пероральної суспензії (20 мг). Біодоступність DTG була подібною після застосування лікарського засобу DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг, диспергованого у воді з НВМ та воді з ВВМ; витримування лікарського засобу у воді протягом 30 хвилин перед прийомом не вплинуло на біодоступність DTG.</p> <p>Статистичний аналіз ФК DTG в плазмі: Відносна біодоступність таблеток, що диспергуються та гранул DTG (В/А) та вплив різних типів води на біодоступність таблеток, що диспергуються DTG</p> <table border="1" data-bbox="696 1161 2045 1463"> <thead> <tr> <th>Параметр Група лікування</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>Середньоквадратичні середні геометричні</th> <th>Група лікування Порівняння</th> <th>Співвідношення середньоквадратичних середніх геометричних</th> <th>90 % ДІ - співвідношення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">AUC(0-t) (год·мкг/мл)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>27, 7</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>29, 5</td> <td>B/A</td> <td>1,07</td> <td>(1,01, 1,12)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>28, 0</td> <td>C/B</td> <td>0,947</td> <td>(0,897, 1,00)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>30, 2</td> <td>D/B</td> <td>1,02</td> <td>(0,969, 1,08)</td> </tr> </tbody> </table> | Параметр Група лікування | N | n | Середньоквадратичні середні геометричні | Група лікування Порівняння | Співвідношення середньоквадратичних середніх геометричних | 90 % ДІ - співвідношення | AUC(0-t) (год·мкг/мл) | | | | | | | A | 15 | 15 | 27, 7 | - | - | - | B | 15 | 15 | 29, 5 | B/A | 1,07 | (1,01, 1,12) | C | 15 | 15 | 28, 0 | C/B | 0,947 | (0,897, 1,00) | D | 15 | 15 | 30, 2 | D/B | 1,02 | (0,969, 1,08) |
| Параметр Група лікування | N | n | Середньоквадратичні середні геометричні | Група лікування Порівняння | Співвідношення середньоквадратичних середніх геометричних | 90 % ДІ - співвідношення | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC(0-t) (год·мкг/мл) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | 15 | 15 | 27, 7 | - | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | 15 | 15 | 29, 5 | B/A | 1,07 | (1,01, 1,12) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | 15 | 15 | 28, 0 | C/B | 0,947 | (0,897, 1,00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 15 | 15 | 30, 2 | D/B | 1,02 | (0,969, 1,08) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|--|-------|-------|-----|-------|----------------|
| | E | 15 15 | 29, 0 | E/C | 1,04 | (0,984, 1,10) |
| | AUC(0-∞) (год·мкг/мл) | | | | | |
| | A | 15 15 | 30, 7 | - | - | - |
| | B | 15 15 | 32, 7 | B/A | 1,07 | (1,01, 1,13) |
| | C | 15 15 | 30, 9 | C/B | 0,944 | (0,893, 0,999) |
| | D | 15 15 | 33, 6 | D/B | 1,03 | (0,971, 1,09) |
| | E | 15 15 | 32, 3 | E/C | 1,05 | (0,988, 1,11) |
| | Cmax (мкг/мл) | | | | | |
| | A | 15 15 | 1, 77 | - | - | - |
| | B | 15 15 | 1, 99 | B/A | 1,13 | (1,06, 1,20) |
| | C | 15 15 | 1, 82 | C/B | 0,918 | (0,863, 0,976) |
| | D | 15 15 | 1, 96 | D/B | 0,987 | (0,928, 1,05) |
| | E | 15 15 | 1, 91 | E/C | 1,05 | (0,986, 1,12) |
| | Група А = DTG гранули для пероральної суспензії (розчинені в очищеній воді [1,6 мг/мл]), 20 мг (12,5 мл) | | | | | |
| | Група В = DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг (4 таблетки), дисперговані у 12,5 мл води з НВМ (5 % вода Контрекс/95 % очищена вода) | | | | | |
| | Група С = DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг (4 таблетки), дисперговані у 12,5 мл води з ВВМ (Контрекс) | | | | | |
| | Група D = DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг (4 таблетки), дисперговані у 12,5 мл води з НВМ (5 % вода Контрекс/95 % очищена вода) протягом 30 хвилин, застосовані після повторного диспергування | | | | | |
| | Група E = DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг (4 таблетки), дисперговані у 12,5 мл води з ВВМ (Контрекс) протягом 30 хвилин, застосовані після повторного диспергування | | | | | |
| | Примітка: Вода Контрекс містить приблизно 524 мг/л кальцію + магнію. | | | | | |
| | Примітка: AUC(0-t) було названо AUC(0-tau) у звіті, але AUC(0-t) | | | | | |
| 21. Результати щодо ефективності | Н/З | | | | | |
| 22. Результати щодо безпеки | Один учасник груп В та С відчув нудоту ступеня 1, що була вилікувана у той же день. НЯ були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. НЯ ступеня 3/4 в межах цього дослідження зареєстровано не було. У цьому дослідженні не повідомлялось про летальні випадки, СНЯ та інші суттєві НЯ. | | | | | |

| | |
|---|---|
| <p>23. Висновок (резюме)</p> | <p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фармакокінетична експозиція долутегравіру після перорального разового застосування 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у воді з низьким вмістом мінералів, еквівалентна експозиції після перорального разового застосування 20 мг гранул, розчинених в очищеній воді. • Фармакокінетична експозиція долутегравіру після перорального разового застосування 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у мінеральній воді Контрекс, еквівалентна експозиції після перорального разового застосування 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у воді з низьким вмістом мінералів. • Фармакокінетична експозиція долутегравіру після перорального разового застосування 20 мг таблеток, що диспергуються, диспергованих у воді з низьким та високим вмістом мінералів протягом 30 хвилин, та застосованих після повторного диспергування, еквівалентна експозиції після перорального разового застосування 20 мг таблеток, що диспергуються, повторно диспергованих у воді з низьким або високим вмістом мінералів та застосованих негайно. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не було зареєстровано летальних випадків, НЯ, пов'язаних із лікарським засобом або випадків дострокового завершення участі у дослідженні через НЯ. Усі зареєстровані НЯ були легкого ступеня важкості, лише з відхиленнями лабораторних показників від норми 1 ступеня. Не спостерігалось НЯ, що призвели б до дострокового завершення участі у дослідженні. <p>Смакова привабливість</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відповідно до обмежених даних оцінки смакової привабливості, більшість учасників описали смак та відчуття у роті таблеток, що диспергуються як прийнятні. Однак гранульована форма виявилась більш прийнятною, ніж таблетки, що диспергуються. |
| <p>Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)</p> | <p>_____</p> <p>Підпис</p> <p>_____</p> <p>Baptiste Rousseau Менеджер проєктів, Відділ регуляторних питань ВііВ Хелскер 20 серпня 2024</p> |

Переклад виконав:

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



Clinical Trial Report – 5

| | |
|--|---|
| 1. Name of medicinal product <i>(number of license if available)</i> | TIVICAY dispersible tablets 5 mg |
| 2. MA applicant | ViiV Healthcare UK Limited, UK |
| 3. Manufacturer | Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK Glaxo Wellcome S.A., Spain (batch release site) |
| 4. Conducted Trials | <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No justify, if no |
| 4.1. Type of medicinal product according on which the registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). |
| 5. Full name of CT, CT code | A 2-Part, Phase I, Single Dose, Crossover Relative Bioavailability Study of Both TIVICAY 10 mg Conventional Tablets and 5 mg Dispersible Tablets Compared to Conventional TIVICAY Tablets in Healthy Adult Subjects (CT code 205893) |
| 6. CT phase | Phase I |
| 7. CT period | from [03May2017] - [23June2017] |
| 8. Countries of CT sites | USA |
| 9. Number of subjects | This was two-part study. In a Part 1, 14 subjects included and Part 2, 24 subjects included. |
| 10. Main purpose and secondary objectives of CT | <p>Part 1 Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the relative bioavailability (BA) of DTG conventional 10-mg tablets (5 tablets) administered direct to mouth as compared to a conventional 50-mg tablet (reference) administered direct to mouth. <p>Part 2 Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To compare the single dose pharmacokinetics of DTG conventional 10-mg tablets (5 tablets) administered direct to mouth as compared to a conventional 50-mg tablet (reference) administered direct to mouth. |

- To evaluate the safety and tolerability of DTG conventional 10-mg tablets (5 tablets) administered direct to mouth as compared to the administration of a conventional 50-mg tablet (reference) administered direct to mouth.

Part 2 Primary

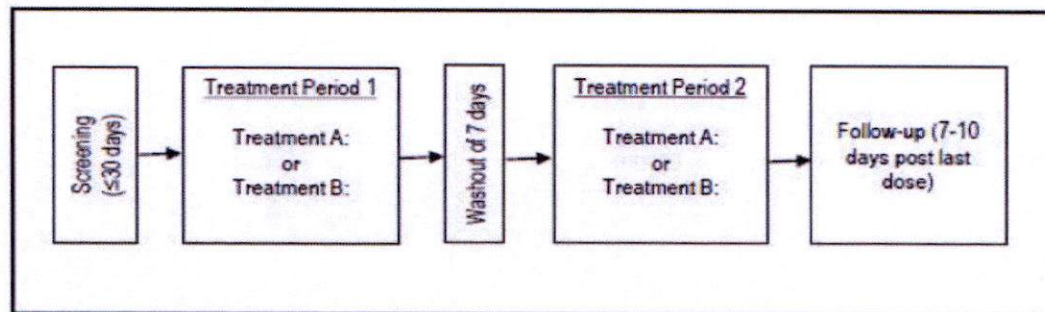
- To evaluate the relative BA of DTG dispersible 5-mg tablets (5 tablets) administered as “disperse and immediately take” and of DTG dispersible 5-mg tablets (5 tablets) administered direct to mouth as compared to a conventional 25-mg tablet (reference) administered direct to mouth.

Part 2 Secondary

- To compare the single dose pharmacokinetics of DTG dispersible 5-mg tablets (5 tablets) administered as “disperse and immediately take” and of DTG dispersible 5-mg tablets (5 tablets) administered direct to mouth as compared to a conventional 25-mg tablet (reference) administered direct to mouth.
- To evaluate the safety and tolerability of DTG dispersible 5-mg tablets (5 tablets) administered as “disperse and immediately take” and of DTG dispersible 5-mg tablets (5 tablets) administered direct to mouth as compared to a conventional 25-mg tablet (reference) administered direct to mouth.

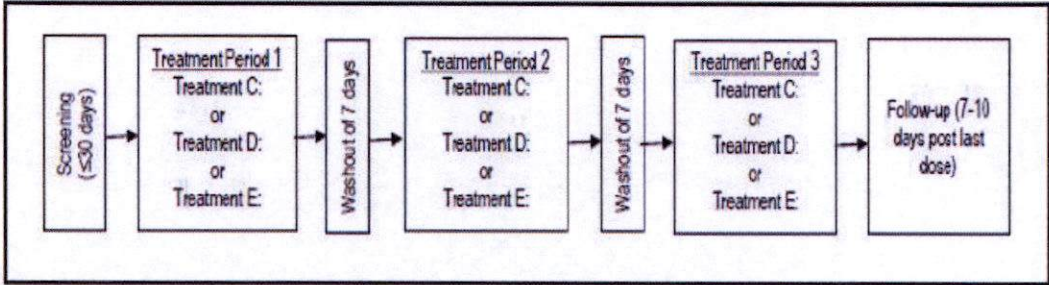
11. Design of CT

Part 1



Treatment A = Conventional 10-mg DTG tablet (5 tablets, test) administered direct to mouth.
 Treatment B = Conventional 50-mg DTG tablet (reference) administered direct to mouth.

Part 2

| | |
|--|---|
| |  <p>Treatment C = Dispersible 5-mg DTG tablet (5 tablets) administered as a dispersion and immediately taken (test 1). Treatment D = Dispersible 5-mg DTG tablet (5 tablets) administered as direct to mouth (test 2). Treatment E = Conventional 25-mg DTG tablet administered as direct to mouth (reference).</p> |
| 12. Main inclusion criteria | Healthy as determined by the investigator or medically qualified designee based on a medical evaluation including medical history, physical examination, laboratory tests, and cardiac evaluation (history and electrocardiogram [ECG]). Between 18 and 65 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent. |
| 13. Investigational medicinal product, method of administration, strength | Further details is in clinical study report |
| 14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength | N/A |
| 15. Concomitant therapy | This study was conducted in the healthy subjects to understand the bioavailability of DTG tablets. |
| 16. Efficacy evaluation criteria: : N/A | |
| 17. Safety evaluation criteria: Safety and tolerability parameters were by change from baseline in number of subjects with adverse events and toxicity grading of clinical laboratory tests. | |
| 18. Statistical methods: No formal hypothesis was tested. For area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time (AUC[0-∞]), area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration (AUC[0-t]), and maximum observed concentration (C _{max}), point estimates and corresponding 90% confidence intervals (CIs) were constructed for the ratio of the geometric mean of the test treatment to the geometric mean of the reference treatment, $\mu(\text{test})/\mu(\text{reference})$. | |
| 19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.) | N=14 in Part 1 and N=24 in Part 2 |
| 20. Pharmacokinetic results | Part 1: |

Following single oral administration under fasted conditions, DTG Tablets, 10 mg (5 tablets) delivered equivalent plasma DTG C_{max}, AUC(0-t), and AUC(0-∞) compared with DTG Tablets, 50 mg (1 tablet); the 90% CIs of the geometric mean ratios were within the bioequivalence limits (0.80, 1.25).

Part 1. Statistical Analysis of Plasma DTG PK (Relative Bioavailability of DTG Tablets, 10 mg vs. DTG Tablets, 50 mg)

| Parameter Treatment | N | n | Geometric LS Means | Treatment Comparison | Ratio of Geometric LS Means | 90% CI of the Ratio |
|--------------------------------|----|----|--------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------|
| AUC(0-t) (h•ng/mL) | | | | | | |
| A | 14 | 14 | 55800 | A/B | 1.0121 | (0.8648, 1.1845) |
| B | 14 | 14 | 55200 | | | |
| AUC(0-∞) (h•ng/mL) | | | | | | |
| A | 14 | 14 | 58900 | A/B | 1.0084 | (0.8626, 1.1789) |
| B | 14 | 14 | 58400 | | | |
| C_{max} (ng/mL) | | | | | | |
| A | 14 | 14 | 2780 | A/B | 1.0329 | (0.8623, 1.2373) |
| B | 14 | 14 | 2700 | | | |

CI = confidence interval; DTG = dolutegravir; LS = least squares; N = number of subjects in the treatment; n = number of subjects with evaluable data

Note: An analysis of variance with treatment and period as a fixed effects and subject as a random effect was performed on the natural ln-transformed parameters AUC(0-t), AUC(0-∞), and C_{max}.

Treatment A = Conventional 10-mg DTG tablet (5 tablets) administered direct to mouth (test).

Treatment B = Conventional 50-mg DTG tablet administered direct to mouth (reference).

Part 2:

Following single oral administration under fasted conditions, DTG Dispersible Tablets, 5 mg (5 tablets) delivered higher plasma DTG C_{max}, AUC(0-t), and AUC(0-∞) compared with DTG Tablets, 25 mg (1 tablet). The results were similar for DTG dispersible tablets administered as a dispersion or directly to mouth.

Part 2. Statistical Analysis of Plasma DTG PK (Relative Bioavailability of DTG Dispersible Tablets, 5 mg vs. DTG Tablets, 25 mg)

| Parameter Treatment | N | n | Geometric LS Means | Treatment Comparison | Ratio of Geometric LS Means | 90% CI of the Ratio |
|--------------------------------|----|----|--------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------|
| AUC(0-t) (h•ng/mL) | | | | | | |
| C | 24 | 24 | 49000 | C/E | 1.6292 | (1.5030, 1.7661) |
| D | 24 | 24 | 46700 | D/E | 1.5519 | (1.4317, 1.6822) |
| E | 24 | 24 | 30100 | | | |
| AUC(0-∞) (h•ng/mL) | | | | | | |
| C | 24 | 24 | 51300 | C/E | 1.6242 | (1.4986, 1.7604) |
| D | 24 | 24 | 48800 | D/E | 1.5448 | (1.4253, 1.6743) |
| E | 24 | 24 | 31600 | | | |
| C_{max} (ng/mL) | | | | | | |
| C | 24 | 24 | 2690 | C/E | 1.7933 | (1.6226, 1.9819) |
| D | 24 | 24 | 2700 | D/E | 1.7974 | (1.6263, 1.9865) |
| E | 24 | 24 | 1500 | | | |

CI = confidence interval; DTG = dolutegravir; LS = least squares; N = number of subjects in the treatment; n = number of subjects with evaluable data.

Note: An analysis of variance with treatment and period as a fixed effects and subject as a random effect was performed on the natural ln-transformed parameters AUC(0-t), AUC(0-∞), and C_{max}.

Treatment C = 5-mg dispersible DTG tablet (5 tablets) administered as a dispersion and immediately taken (test 1).

Treatment D = 5-mg dispersible DTG tablet (5 tablets) administered as direct to mouth (test 2).

Treatment E = Conventional 25-mg DTG tablet administered as direct to mouth (reference).

21. Efficacy results


N/A

22. Safety results

Part 1:

One subject (7.1%) in Part 1 of the study reported 2 AEs (nausea and headache) that were considered by the investigator to be drug-related. Both events occurred after receiving

| | |
|--|--|
| | <p>1 conventional 50-mg DTG tablet administered direct to mouth (Treatment B). Both AEs resolved by the end of the study without additional treatment.</p> <p>Part 2: Two subjects (8.3%) in Part 2 of the study reported a total of 3 AEs (abdominal pain, diarrhea, and fatigue) that were considered by the investigator to be drug-related. One subject reported fatigue after receiving 1 conventional 25-mg DTG tablet administered as direct to mouth (Treatment E) and 1 subject reported abdominal pain and diarrhea after receiving 5 dispersible 5-mg DTG tablets administered as a dispersion and immediately taken (Treatment C). All AEs resolved by the end of the study without additional treatment.</p> |
| <p>23. Conclusion (summary)</p> | <p>Pharmacokinetics</p> <p>Part 1: Following single oral administration of 5 conventional 10-mg DTG tablets direct to mouth (Treatment A), geometric mean systemic exposure to DTG (C_{max}, $AUC_{[0-t]}$, and $AUC_{[0-\infty]}$) was equivalent to that observed following administration of 1 conventional 50-mg DTG tablet direct to mouth (Treatment B); the 90% CIs of the geometric mean ratios were within the bioequivalence limits (0.80, 1.25).</p> <p>Part 2: The geometric mean peak and overall exposures (C_{max}, $AUC_{[0-t]}$, and $AUC_{[0-\infty]}$) to DTG were between 1.5-fold to 1.8-fold higher following administration of dispersible DTG tablets (test Treatments C and D) compared with the conventional DTG tablet (reference Treatment E).</p> <p>Safety All formulations of DTG were safe and well-tolerated by the healthy adult subjects in this study. No deaths, SAEs, or AEs leading to withdrawal from the study occurred. No clinically significant findings or treatment-related trends in clinical laboratory values, vital signs, or ECGs were observed during the study.</p> <p>Part 1: Three subjects (21.4%) in Part 1 reported a total of 5 AEs; 1 subject (7.1%) experienced 2 AEs that were considered related to study drug by the investigator. No subjects discontinued early from the study due to AEs. All AEs were mild and resolved by the end of the study without additional treatment.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Part 2: Six subjects (25.0%) in Part 2 reported a total of 9 AEs; 2 subjects (8.3%) experienced a total of 3 AEs that were considered related to study drug by the investigator. No subjects discontinued early from the study due to AEs. All AEs were mild and resolved by the end of the study without additional treatment.</p> <p>Exploratory Palatability Fifteen of 24 subjects (62.5%) rated the palatability of the dispersion treatment (Treatment C) as neutral/acceptable.</p> |
| Applicant (Marketing Authorization Holder) |  <hr/> <p>Signature</p> <hr/> <p>Baptiste Rousseau Project Manager, Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p> <p>20 August 2024</p> |

Звіт про клінічне дослідження – 5

| | |
|---|---|
| 1. Найменування лікарського засобу (номер ліцензії за наявності) | ТІВІКЕЙ, таблетки, що диспергуються, по 5 мг |
| 2. Заявник реєстрації | «ViiV Хелскер ЮК Лімітед», Велика Британія (ViiV Healthcare UK Limited, UK), |
| 3. Виробник | Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс, Велика Британія (Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), UK); Глаксо Веллком С.А., Іспанія (Glaxo Wellcome S.A.), Spain |
| 4. Проведені дослідження √ Так □ Ні обґрунтуйте, якщо ні | |
| 4.1. Тип лікарського засобу, щодо якого відбулося або планувалося проведення реєстрації | Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє). |
| 5. Повна назва КД, код КД | Частина 2, фаза I, однодозове, перехресне дослідження відносної біодоступності звичайних таблеток ТІВІКЕЙ 10 мг та таблеток, що диспергуються, по 5 мг у порівнянні зі звичайними таблетками ТІВІКЕЙ у здорових дорослих суб'єктів (код КД 205893) |
| 6. Фаза КД | Фаза I |
| 7. Період КД | з [3 травня 2017 року] по [23 червня 2017 року] |
| 8. Країни, де знаходяться центри, у яких проводилося КД | США |
| 9. Кількість учасників | Це дослідження, що складається з 2 частин. У Частині 1 було включено 14 учасників, а у Частині 2 – 24. |
| 10. Основна мета та вторинні цілі КД | <p>Основна мета Частини 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити відносну біодоступність (БД) звичайних пероральних таблеток 10 мг (5 таблеток) DTG порівняно зі звичайними пероральними таблетками 50 мг (еталон). <p>Вторинні цілі Частини 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити фармакокінетику разового введення звичайних пероральних таблеток 10 мг (5 таблеток) DTG порівняно зі звичайними пероральними таблетками 50 мг (еталон). |

- Оцінити безпеку та переносимість звичайних пероральних таблеток 10 мг (5 таблеток) DTG порівняно зі звичайними пероральними таблетками 50 мг (еталон).

Основна мета Частини 2

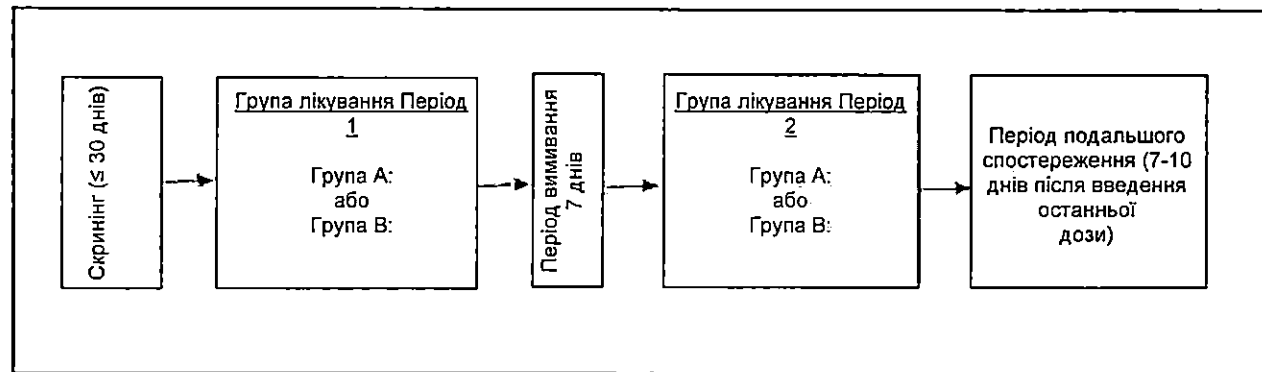
- Оцінити відносну БД таблеток, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG (диспергувати та негайно ввести) та пероральних таблеток, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG порівняно зі звичайними пероральними таблетками 25 мг (еталон).

Вторинні цілі Частини 2

- Оцінити фармакокінетику разового введення таблеток, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG (диспергувати та негайно застосувати) та пероральних таблеток, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG порівняно зі звичайними пероральними таблетками 25 мг (еталон).
- Оцінити безпеку та переносимість таблеток, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG (диспергувати та негайно застосувати) та пероральних таблеток, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG порівняно зі звичайними пероральними таблетками 25 мг (еталон).

11. Дизайн КД

Частина 1



Група А = звичайні пероральні таблетки 10 мг (5 таблеток, тест) DTG.
Група В = звичайні пероральні таблетки 50 мг (еталон) DTG.

| | |
|---|---|
| | <p>Частина 2</p> <p>Група С = таблетки, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG застосовані негайно після диспергування (тест 1). Група D = таблетки, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG застосовані перорально (тест 2). Група E = звичайні таблетки 25 мг (еталон) DTG застосовані перорально</p> |
| <p>12. Головні критерії включення</p> | <p>Здорові учасники за оцінкою відповідального та досвідченого лікаря, включаючи анамнез, фізикальний огляд, лабораторні аналізи та кардіологічний моніторинг (анамнез та електрокардіограма [ЕКГ]). Вік від 18 до 65 років на момент підписання інформованої згоди.</p> |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, дозування</p> | <p>Деталі наведено в клінічному дослідженні.</p> |
| <p>14. Препарат-порівняння, дозування, спосіб введення, концентрація</p> | <p>Н/З</p> |
| <p>15. Супутнє лікування</p> | <p>Це дослідження проводилось за участю здорових учасників, щоб оцінити біодоступність таблеток DTG.</p> |
| <p>16. Критерії оцінки ефективності: : Н/З</p> | |
| <p>17. Критерії оцінки безпеки: Параметри безпеки та переносимості визначали за зміною кількості пацієнтів із небажаними явищами порівняно з вихідним рівнем та за оцінкою токсичності клінічних лабораторних аналізів.</p> | |
| <p>18. Статистичні методи: Не вивчалась жодна формальна гіпотеза. Для площі під фармакокінетичною кривою від моменту введення лікарського засобу з екстраполяцією до нескінченності (AUC[0-]), площі під фармакокінетичною кривою від моменту введення лікарського засобу до часу досягнення останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню (AUC[0-t]), та максимальної спостережуваної концентрації (C_{max}), точкові оцінки та відповідні 90 % довірчі інтервали (ДІ) були побудовані для співвідношення геометричного середнього тестового лікування до середнього геометричного еталонного лікування, μ(тест)/μ(еталон).</p> | |

19. Демографічні характеристики досліджуваної вибірки (стать, вік, раса тощо) Кількість учасників в частині 1 – N=14, в частині 2 – N=24.

20. Результати фармакокінетики **Частина 1:**
 Після разового перорального введення натщесерце лікарський засіб DTG таблетки, 10 мг (5 таблеток), продемонстрував еквівалентні значення C_{max}, AUC(0-t) та AUC(0-∞) DTG у плазмі порівняно з лікарським засобом DTG таблетки, 50 мг (1 таблетка); 90 % ДІ співвідношень середніх геометричних знаходились в межах біоеквівалентності (0,80, 1,25).
Частина 1. Статистичний аналіз ФК DTG в плазмі (відносна біодоступність лікарських засобів DTG таблетки, 10 мг, та DTG таблетки, 50 мг)

| Параметр Група лікування | N | n | Середньоквадратичні середні геометричні | Група лікування Порівняння | Співвідношення середньоквадратичних середніх геометричних | 90 % ДІ співвідношення |
|--------------------------|----|----|---|----------------------------|---|------------------------|
| AUC(0-t) (год·нг/мл) | | | | | | |
| A | 14 | 14 | 55800 | A/B | 1,0121 | (0,8648, 1,1845) |
| B | 14 | 14 | 55200 | | | |
| AUC(0-∞) (год·нг/мл) | | | | | | |
| A | 14 | 14 | 58900 | A/B | 1,0084 | (0,8626, 1,1789) |
| B | 14 | 14 | 58400 | | | |
| C _{max} (нг/мл) | | | | | | |
| A | 14 | 14 | 2780 | A/B | 1,0329 | (0,8623, 1,2373) |
| B | 14 | 14 | 2700 | | | |

ДІ – довірчий інтервал; DTG – долутегравір; N – кількість учасників лікування; n – кількість учасників з даними, придатними для оцінки

Примітка: Дисперсійний аналіз залежно від лікування та періоду як постійних ефектів та учасника як випадкового ефекту проводився для природних логарифмічно-перетворених параметрів AUC(0-t), AUC(0-∞) та C_{max}.

Група А = звичайні пероральні таблетки 10 мг (5 таблеток) DTG (тест).

Група В = звичайні пероральні таблетки 50 мг DTG (еталон).

Частина 2:
 Після разового перорального введення натщесерце лікарський засіб DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг (5 таблеток), продемонстрував вищі значення C_{max}, AUC(0-t) та AUC(0-∞) DTG у плазмі порівняно з лікарським засобом DTG таблетки, 25 мг (1 таблетка). Результати були

подібними для таблеток, що диспергуються DTG, які були застосовані після диспергування, або перорально.

Частина 2. Статистичний аналіз ФК DTG в плазмі (відносна біодоступність лікарських засобів DTG таблетки, що диспергуються, 5 мг, та DTG таблетки, 25 мг)

| Параметр лікування | Група | N | n | Середньоквадратичні середні геометричні | Група лікування Порівняння | Співвідношення середньоквадратичних середніх геометричних | 90 % Ді співвідношення |
|--------------------------------|-------|----|----|---|----------------------------|---|------------------------|
| AUC(0-t) (год·нг/мл) | | | | | | | |
| C | | 24 | 24 | 49000 | C/E | 1,6292 | (1,5030, 1,7661) |
| D | | 24 | 24 | 46700 | D/E | 1,5519 | (1,4317, 1,6822) |
| E | | 24 | 24 | 30100 | | | |
| AUC(0-∞) (год·нг/мл) | | | | | | | |
| C | | 24 | 24 | 51300 | C/E | 1,6242 | (1,4986, 1,7604) |
| D | | 24 | 24 | 48800 | D/E | 1,5448 | (1,4253, 1,6743) |
| E | | 24 | 24 | 31600 | | | |
| C_{max} (нг/мл) | | | | | | | |
| C | | 24 | 24 | 2690 | C/E | 1,7933 | (1,6226, 1,9819) |
| D | | 24 | 24 | 2700 | D/E | 1,7974 | (1,6263, 1,9865) |
| E | | 24 | 24 | 1500 | | | |

Ді – довірчий інтервал; DTG – долутегравір; N – кількість учасників лікування; n – кількість учасників з даними, придатними для оцінки.

Примітка: Дисперсійний аналіз залежно від лікування та періоду як постійних ефектів та учасника як випадкового ефекту проводився для природних логарифмічно-перетворених параметрів AUC(0-t), AUC(0-∞) та C_{max}.

Група C = таблетки, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG застосовані негайно після диспергування (тест 1).

Група D = таблетки, що диспергуються 5 мг (5 таблеток) DTG, застосовані перорально (тест 2).

Група E = звичайні пероральні таблетки 25 мг (еталон) DTG.

21. Результати щодо ефективності Н/З

22. Результати щодо безпеки

Частина 1:

1 учасник (7,1 %) у Чащині 1 дослідження повідомив про 2 НЯ (нудота та головний біль), що, на думку дослідника, були пов'язані з лікарським засобом. Обидва НЯ пройшли після прийому 1 звичайної пероральної таблетки 50 мг DTG (група В). Обидва НЯ пройшли наприкінці дослідження без додаткового лікування.

| | |
|------------------------------|---|
| | <p>Частина 2: Два учасника (8,3 %) у Частині 2 дослідження повідомили про 3 НЯ (біль у животі, діарея та втома), що, на думку дослідника, були пов'язані з лікарським засобом. 1 учасник повідомив про втому після прийому 1 звичайної пероральної таблетки 25 мг DTG (група E), а 1 учасник повідомив про біль у животі та діарею після прийому 5 таблеток, що диспергуються DTG 5 мг, які були застосовані негайно після диспергування (група C). Усі НЯ пройшли наприкінці дослідження без додаткового лікування.</p> |
| <p>23. Висновок (резюме)</p> | <p>Фармакокінетика</p> <p>Частина 1: Після разового перорального введення 5 звичайних таблеток 10 мг DTG (група A) середня геометрична системна експозиція DTG (C_{max}, $AUC[0-t]$ та $AUC[0-\infty]$) була еквівалентною експозиції, що спостерігалася після перорального введення 1 звичайної таблетки 50 мг DTG (група B); 90 % ДІ співвідношень середніх геометричних знаходились в межах біоеквівалентності (0,80, 1,25).</p> <p>Частина 2: Середнє геометричне пікове значення та загальна експозиція (C_{max}, $AUC[0-t]$ та $AUC[0-\infty]$) для DTG були від 1,5 до 1,8 разів вищими після введення таблеток, що диспергуються DTG (тестові групи C та D) порівняно зі звичайними таблетками DTG (еталонна група E).</p> <p>Безпека Усі лікарські форми DTG були безпечними та добре переносились у здорових дорослих учасників цього дослідження. Не спостерігалось летальних випадків, СНЯ або НЯ, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні. Під час дослідження не спостерігалось жодних клінічно значущих змін (або змін, пов'язаних з лікуванням) клінічних даних лабораторних аналізів, життєво важливих ознак або ЕКГ.</p> <p>Частина 1: 3 учасника (21,4 %) у Частині 1 повідомили про 5 НЯ; 1 учасник (7,1 %) зазнав 2 НЯ, що, на думку дослідника, були пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом. Жоден учасник не припинив достроково участь у дослідженні через НЯ. Усі НЯ були легкого ступеня важкості та пройшли наприкінці дослідження без додаткового лікування.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Частина 2: 6 учасників (25,0 %) у Частині 2 повідомили про 9 НЯ; 2 учасника (8,3 %) зазнали 3 НЯ, що, на думку дослідника, були пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом. Жоден учасник не припинив достроково участь у дослідженні через НЯ. Усі НЯ були легкого ступеня важкості та пройшли наприкінці дослідження без додаткового лікування.</p> <p>Смакова привабливість 15 з 24 учасників (62,5 %) оцінили смак таблеток, що диспергуються (група С) як «нейтральний/прийнятний».</p> |
| Заявник (Власник реєстраційного посвідчення) | <p>_____</p> <p>Підпис</p> <p>_____</p> <p>Baptiste Rousseau Менеджер проектів, Відділ регуляторних питань ВііВ Хелскер</p> <p>20 серпня 2024</p> |

Переклад виконав:

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