

**RESUMO DAS ALTERAÇÕES
INCLUÍDAS NA EMENDA DO PROTOCOLO COMPLETO:**

**IMPAACT P1090 Estudo de Fase I/II, aberto, para avaliar segurança, tolerabilidade,
farmacocinética e atividade antiviral da Etravirina (ETR)
em tratamento antirretroviral (ARV) para bebês e crianças na faixa etária de ≥ 2 meses a $<$
6 anos
infectadas pelo HIV-1 com experiência de tratamento**

**A EMENDA AO PROTOCOLO É IDENTIFICADA COMO
Versão 5.0, de 10 de março de 2016**

As informações contidas nesta emenda ao protocolo afeta o estudo IMPAACT P1090 e deve ser submetida aos Conselhos Institucionais de Revisão (IRBs) e aos Comitês de Ética em Pesquisa (RECs) dos centros assim que possível, para revisão e aprovação. Esta emenda afeta os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todos os centros de estudo devem preparar TCLE atualizados e obter aprovação do IRB para os Termos atualizados. A aprovação deve ser também obtida de outras entidades reguladoras, se aplicável, de acordo com as políticas e os procedimentos das entidades reguladoras. Todos os requisitos exigidos pelos IRBs/RECs e pelas entidades reguladoras devem ser seguidos.

Ao receber as aprovações aplicáveis dos IRBs/RECs ou de qualquer outra entidade reguladora para esta emenda, a emenda deve ser implementada imediatamente, usando os TCLE atualizados.

Todos os centros do estudo devem enviar a documentação referente ao registro da emenda ao Setor de Registro de Protocolo (PRO) da DAIDS (Divisão de AIDS nos Estados Unidos). No entanto, a aprovação da DAIDS PRO não é pré-requisito para a implementação da emenda.

Este Resumo das Alterações, Versão 5.0 do Protocolo, os respectivos termos de consentimento livre e esclarecido específicos de cada centro e toda a correspondência relativa ao IRB devem ser mantidos nos arquivos de documentos essenciais de cada centro de estudo para o IMPAACT P1090.

Resumo das Revisões e Argumentos

Os objetivos principais desta versão completa da emenda são: 1) incorporar as alterações que permitirão que a equipe faça a revisão do plano de tratamento da coorte de forma que a Coorte III (crianças na faixa de idade entre ≥ 2 meses e < 1 ano, com experiência de tratamento) possa abrir as inscrições assim que a Versão 5.0 for liberada, desde que os dados disponíveis sobre segurança e farmacocinética da Coorte II sejam aceitáveis; e 2) incluir as alterações implementadas pela Carta da Emenda #1, de 22 de janeiro de 2016. Aproveitamos a oportunidade para também fazer ajustes complementares à listagem do estudo, revisar um dos objetivos do estudo para consistência interna, reduzir volumes de sangue esperados dos participantes da Coorte III e corrigir questões de formatação em todo o protocolo.

Listagem detalhada das modificações

As modificações detalhadas do texto do protocolo neste resumo estão indicadas por trechos ~~tachados~~ (que foram apagados) e **negrito** (que foram acrescentados). A menos que haja anotação específica, os números das seções refletem a versão atual do protocolo.

1. A lista do Protocolo foi atualizada.

2. Diagrama:

a) Duas qualificações foram acrescentadas à Estratificação:

Este estudo é sequencial, e iniciou a inclusão com a coorte das crianças mais velhas, e continuará em escala descendente para a coorte dos mais novos. **A Coorte III começa com a ativação da Versão 5.0.**

As crianças serão estratificadas por idade, conforme especificado a seguir:

- Coorte I: ≥ 2 a < 6 anos e que já receberam tratamento*
- Coorte II: ≥ 1 ano a < 2 anos e que já receberam tratamento*
- Coorte III: ≥ 2 meses a < 1 ano que já receberam tratamento*†

[...]

† participantes com menos de 6 meses de idade só serão inscritos se houver disponibilidade de dados iniciais dos testes de segurança e de farmacocinética dos participantes com idade entre 6 meses e 1 ano.

Convém lembrar que a última qualificação foi, também, acrescentada à Seção 3.2, Tabela 6, e Seção 8.1.

b) O 5º objetivo secundário foi revisado para refletir as análises planejadas conforme descritas na Seção 9.4.

Explorar a relação entre o perfil específico do citocromo, **gênero, idade, peso corporal, raça e tratamento para o HIV (por exemplo, reforço dos inibidores da protease)** e os marcadores de **resposta ao HIV** e a farmacocinética da Etravirina.

Convém lembrar que esta mesma revisão foi feita à Seção 2.25.

3. Seção 1.32. Estudos pediátricos Houve duas mudanças nesta seção:

A justificativa e a argumentação para a revisão do plano de tratamento da coorte para que a Coorte III seja iniciada mais cedo e para a abordagem planejada da dosagem estão enumeradas em uma nova seção: **Dados da segunda minicoorte P1090 e a) argumentos para iniciar a Coorte III e b) escolha de dose para Coorte III**

O parágrafo a seguir foi acrescentado ao final da seção com o título: Outros dados de segurança

No dia 12 de fevereiro de 2016, 14 participantes com idades entre 2 e 6 anos foram inscritos no estudo P1090. Até esta data, os eventos adversos têm sido, na grande maioria, não relacionados ao produto sob estudo e nenhum deles suscitou preocupação em relação à segurança da Etravirina nesta população. Especificamente, não houve relato de erupções cutâneas relacionadas ao medicamento sob estudo, e tampouco eventos de segurança referentes aos eletrocardiogramas obtidos no dia do teste farmacocinético.

4. Seção 3.0. Escopo do estudo.

O título da Figura 2 foi mudado para “Algoritmo para tratamento de coorte **a partir da Versão 5.0**” e foi revisada por completo. Explicações detalhadas das alterações são encontradas na Seção 3.3 e na (nova) Seção 3.5 (a seguir).

5. Seção 3.3. Minicoortes. Esta seção foi revisada conforme consta a seguir:

~~As inscrições serão feitas~~ **Em versões anteriores do protocolo, a inscrição foi feita** de maneira sequencial, da coorte das crianças mais velhas para a coorte das mais novas ~~e em seguida a coorte das mais novas (Coorte I →; Coorte II → Coorte III).~~ **-Com o lançamento da Versão 5.0, a equipe considerará a abertura da Coorte III enquanto a primeira minicoorte da Coorte II possa ainda estar recebendo inscrições com base nos dados disponíveis de farmacocinética e de segurança dos participantes em curso. Participantes com menos de 6 meses de idade só serão inscritos se houver disponibilidade de dados iniciais dos testes de segurança e de farmacocinética dos participantes entre pelo menos 6 meses e menos de 1 ano de idade (Consultar Figura 2 e Seção 3.5).**

[...]

~~A equipe principal do estudo P1090 analisará os resultados de farmacocinética e segurança de cada uma das minicoortes e se forem aceitáveis as inscrições continuarão na mesma dose até que sejam preenchidas as últimas seis vagas da coorte. As inscrições para a minicoorte seguinte (das crianças mais novas) iniciará depois que os dados de segurança de 4 semanas da coorte das crianças velhas forem considerados apropriados, e que dados farmacocinéticos suficientes estejam disponíveis para se avaliar a dose inicial mais apropriada com base no peso corporal para a minicoorte. A equipe poderá solicitar revisão e aconselhamento do Comitê de Monitoramento do Estudo neste momento.~~

6. Seção 3.5. Foi criada uma nova seção com o título “**Coorte III.**”

Com a liberação da Versão 5.0, a equipe principal do estudo P1090 revisará os resultados disponíveis referentes à segurança e à farmacocinética da Coorte II para determinar se a inscrição de crianças entre ≥ 6 meses e $<$ de 1 ano de idade pode ser aberta para a Coorte III.

3.5.1 3.5.1 Dados disponíveis da Coorte II referentes à farmacocinética e à segurança são aceitáveis

Se os dados disponíveis referentes à farmacocinética e à segurança forem aceitáveis, a inscrição para a Coorte III começará com crianças na faixa de idade entre ≥ 6 meses e < 1 ano.

Caso a Coorte III permita inclusões no momento em que a Coorte II completa a inclusão de uma minicoorte (N=6), as inclusões para as duas coortes serão pausadas conforme previsto na Seção 3.3.

3.5.2 3.5.2 Dados disponíveis da Coorte II referentes à farmacocinética e à segurança não são aceitáveis

Se os dados disponíveis da Coorte II relativos à segurança e/ou à farmacocinética não forem aceitáveis neste momento, a Coorte III permanecerá fechada para inscrições, e a Coorte II continuará a aceitar inscrições para completar a minicoorte de 6 participantes. Neste momento, a equipe avaliará a minicoorte conforme descrito na Seção 3.3.

Se os dados de segurança de 4 semanas referentes aos 6 participantes da minicoorte da Coorte II forem considerados apropriados, e se dados farmacocinéticos suficientes estiverem disponíveis para confirmar o início da dose com base no peso corporal para as crianças mais velhas da Coorte III - conforme Tabela 2 de Dosagem - a Coorte III abrirá inscrições para crianças na faixa de idade entre > 6 meses e < 1 ano.

Se os dados de segurança de 4 semanas referentes aos 6 participantes da minicoorte da Coorte II não forem considerados apropriados, e/ou dados farmacocinéticos confirmarem o início da dosagem baseada em peso corporal para as crianças mais velhas da Coorte III – conforme Tabela 2 de Dosagem – a Coorte III permanecerá fechada para inscrições e uma nova minicoorte será agregada à Coorte II conforme previsto na Seção 3.3.

3.5.3 3.5.3 A inscrição na Coorte II sofre uma pausa no momento da liberação da Versão 5.0

Se a inscrição para a Coorte II for pausada para revisão de dados da minicoorte no momento da liberação da Versão 5.0, o início da Coorte III será suspenso até que a Coorte II seja reaberta.

Assim que houver dados suficientes sobre as crianças na faixa etária entre ≥ 6 meses e < 1 ano para se avaliar o impacto da idade sobre a farmacocinética, a inscrição do grupo de crianças mais novas (entre ≥ 2 meses e < 6 meses) iniciará para a Coorte III.

7. A Seção 8.0 foi editada conforme o descrito em 2a e se lê como segue:

a) 8.1. Aspectos gerais do escopo

[...]

A inclusão de participantes ao estudo seguirá um algoritmo em que a exposição das crianças mais novas (**Coorte II e Coorte III**) à medicação do estudo dependerá dos dados referentes aos critérios de aprovação de segurança para a coorte das crianças mais velhas (**Coorte I**). Além disso, serão necessários dados suficientes de farmacocinética para determinar a dose inicial para a coorte de crianças mais novas (consultar Seção 3.3-3.4 para detalhes).

Os testes iniciais de segurança e de farmacocinética examinarão dados dos primeiros seis pacientes (minicoorte) da Coorte I para determinar se a Coorte II e a **Coorte III** poderão ser abertas para inclusão de sua minicoorte com seis pacientes. **Pacientes com menos de 6 meses de**

idade não serão inscritos até que haja dados iniciais referentes à segurança e à farmacocinética de participantes entre 6 meses e 1 ano de idade. Os testes serão realizados da seguinte forma: [...]

- b) 8.512 Os primeiros seis pacientes iniciaram com um determinado nível de dose em cada coorte

Em cada coorte **do estudo (Coorte I, Coortes II e III combinadas)**, a frequência de reações adversas à dose inicial do medicamento do estudo será avaliada nos primeiros seis pacientes. Os dados se estenderão até à 4ª consulta para participantes que não necessitam de ajuste de dose, ou até à consulta em que a dose seja ajustada, conforme descrito anteriormente. A inclusão de novos pacientes nesta coorte estará condicionada ao cumprimento das seguintes diretrizes de segurança:

Se algum dos primeiros seis pacientes apresentar uma SRAM (Suspeita de Reação Adversa ao Medicamento) com risco de vida ou um evento de grau 4 ou óbito de causa provável ou confirmada pelo medicamento do estudo, ou se 3 ou mais pacientes interromperem o medicamento do estudo devido a toxicidade de grau 3+ pelo menos e possivelmente relacionada à SRAM, a inclusão ~~ao grupo de dose~~ **da coorte do estudo (Coorte I, Coortes II e III combinadas)** deve ser interrompida até que a equipe principal do estudo P1090 conduza uma revisão de segurança. Se nenhum dos primeiros seis pacientes apresentar SRAM com risco de vida ou um evento de grau 4 ou óbito de causa provável ou confirmada pelo medicamento do estudo e no máximo 2 dos 6 pacientes interromperem o medicamento do estudo devido a SRAM de grau 3+ pelo menos, e possivelmente relacionada ao medicamento do estudo, esta coorte será considerada aprovada nas diretrizes iniciais de segurança. Se esses 6 participantes também preencherem os critérios de farmacocinética, incluir mais ~~6~~ **pacientes** a esta coorte e avaliar os resultados de segurança e de farmacocinética para toda a coorte ~~de 12 participantes~~. [...]

- c) 8.513 Revisão do título: 8.513 O grupo completo de ~~doze~~ **pacientes (mínimo de 12)** iniciou com uma determinada dose em cada coorte

- d) 8.522 Avaliação da taxa de inclusões Foi acrescentado um segundo parágrafo a esta seção:

Será definido um ponto de decisão para continuar/não continuar aproximadamente 2 anos depois da abertura da Coorte II. Naquela oportunidade, será realizada uma análise de todas as coortes por idade (independentemente do número de inscritos ou da duração do seguimento dentro de cada grupo por idade e para todos os grupos por idade) para que haja adesão aos requisitos regulatórios do departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Janssen. Além disso, a taxa de inclusão de novos inscritos e de todos os dados relevantes de farmacocinética e de segurança será examinada a fim de determinar se é seguro e se vale a pena continuar na tentativa de encontrar a dose ideal para as Coortes II e III.

8. Seção 9.32 Dose inicial. A versão atualizada do último parágrafo é a seguinte:

[...]

Todos os dados disponíveis sobre a farmacocinética da Etravirina em pacientes pediátricos – inclusive os participantes do P1090 – foram usados em uma abordagem de modelo e simulação para obter mais informações sobre a escolha de uma dose inicial revisada da ETR para a Coorte I e a dose inicial para outras coortes neste estudo. Ficou também decidido que em vez de ~~uma dose~~ considerar uma dose à base de **mg/kg para todas as idades**, seria mais apropriado planejar a dosagem com base nas faixas

de peso corporal. Nas coortes II e III, as doses iniciais ~~também serão~~ **são** também descritas e selecionadas de acordo com os resultados e a abertura sequencial das coortes de crianças mais velhas **da Coorte I**, conforme descrito na Seção 8.1. Por exemplo, **depois da avaliação** dos primeiros 6 participantes da Coorte I e de ~~cumprir~~ do cumprimento dos critérios, ~~só então,~~ a Coorte I **será** reabriu a inclusão de mais 6 participantes para completar a coorte. A abertura da Coorte II para a inclusão das primeiras minicoortes de 6 participantes **dependerá foi feita com base** na avaliação realizada pela equipe do protocolo de que dados suficientes (farmacocinéticos e de segurança) ~~estão~~ estavam disponíveis para informar, de maneira apropriada, a escolha da dose inicial de tratamento para esta coorte. **O mesmo se aplica para a abertura da Coorte III. Na Coorte III, participantes com menos de 6 meses de idade só serão inscritos se houver disponibilidade de dados iniciais dos testes de segurança e de farmacocinética de participantes entre 6 meses e 1 ano de idade.** O Apêndice III apresenta as tabelas da dose inicial revisadas para a Coorte I, **as doses iniciais para Coortes II e III**, e diretrizes sobre a reavaliação da dosagem, se necessário, com base dos dados farmacocinéticos.

9. Apêndices IA, IB e IC: as alterações a seguir foram feitas a estes apêndices:
- Foi acrescentada uma nova nota de rodapé de no. 4: “A droga sob estudo pode ser dispensada em outras consultas clínicas do estudo.”
 - A nota de rodapé relativa à farmacocinética desta população foi revisada e consta como a seguir: “A coleta de sangue para cada uma das amostras de farmacocinética da população será de 1,0 mL [0,5 mL para Apêndice IC].” OBSERVAÇÃO: “O volume absoluto mínimo necessário para a farmacocinética populacional na amostra é de 0,5 mL ~~de plasma.~~”
10. APÊNDICE IC A fim de reduzir o desconforto da coleta de sangue dos participantes mais novos, as alterações a seguir foram feitas ao Apêndice IC:
- Na tabela, os volumes foram reduzidos em todas as consultas para hematologia, subgrupos de linfócitos e dados farmacocinéticos intensivos e populacionais. O volume dos testes químicos foi reduzido, e agora está combinado ao volume necessário para colesterol/triglicérides. Os volumes totais foram ajustados.
 - A nota de rodapé de número 1 foi revisada: “O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deve ser obtido antes das avaliações de triagem. As avaliações do dia da inclusão (Dia 0) devem ser completadas em até 60 dias após a triagem. **Para crianças de baixo peso, as avaliações laboratoriais de triagem podem ser divididas em 2 consultas. Os exames laboratoriais referentes a segurança e os subgrupos de linfócitos devem ser obtidos na primeira consulta, e os testes de genótipo e fenótipo para HIV RNA e HIV, uma semana mais tarde.**”
 - A nota de rodapé de número 7 foi revisada: “Os níveis de colesterol/triglicérides devem ser testados a partir de amostra retirada para exames químicos. Se os resultados dos exames laboratoriais mostrarem aumento de colesterol/triglicérides E se o participante tiver ≥ 1 ano de idade, deverá retornar à clínica em jejum para um novo exame dos níveis de colesterol/triglicérides.”
 - Os volumes na lista de prioridades foram atualizados conforme descritos na tabela.

Convém lembrar que o modelo para TCLE (Apêndice VIII) foi atualizado para refletir as coletas de menor volume para os participantes mais novos.

11. APÊNDICE III: “Foi acrescentada a **Tabela de Dosagem no. 2**”.