

**LISTA DE CAMBIOS  
INCLUIDOS EN LA ENMIENDA DEL PROTOCOLO COMPLETO DE:**

**IMPAACT P1090: Estudio abierto de fases I/II para evaluar la toxicidad, tolerabilidad, farmacocinética y actividad antiviral de la etravirina (ETR) en recién nacidos y niños infectados por el VIH-1 con tratamiento previo con antirretrovirales (ARV), de edades comprendidas entre  $\geq 2$  meses y  $< 6$  años**

**LA ENMIENDA DEL PROTOCOLO SE IDENTIFICA COMO:  
Versión 5.0, de fecha del 10 de marzo de 2016**

---

---

La información contenida en esta enmienda del protocolo concierne al estudio IMPAACT P1090 y debe ser remitida a las Juntas de revisión institucional (IRB) y a los comités de ética (EC) regulatorios del centro a la mayor brevedad posible para su revisión y aprobación. Esta enmienda afecta a las planillas de consentimiento informado (PCI) del estudio; todos los centros de estudio deben preparar planillas de consentimiento informado actualizadas y obtener la aprobación del IRB de las planillas actualizadas. También se debe obtener la aprobación de otras entidades regulatorias de los centros, si corresponde, de acuerdo con las políticas y procedimientos de las entidades regulatorias. Se deberán cumplir todos los requisitos de los IRB/EC y entidades regulatorias.

Una vez recibidas las aprobaciones de esta enmienda del IRB/EC y otras entidades, la enmienda se deberá implementar inmediatamente y se deberán usar las PCI actualizadas.

Todos los centros de estudio deben presentar un paquete para el registro de enmiendas ante la Oficina de Registro del Protocolo (PRO, Protocol Registration Office) de la DAIDS (Division del SIDA); sin embargo, no se requiere la aprobación previa de la PRO de la DAIDS para implementar la enmienda.

Este resumen de cambios, Versión 5.0 del protocolo, las correspondientes planillas de consentimiento informado específicas para cada centro y toda la correspondencia del IRB pertinente se deberán guardar en los archivos de documentos esenciales de cada centro para IMPAACT P1090.

---

---

**Resumen de las revisiones y fundamentos**

Los principales objetivos de esta versión completa de la enmienda son: 1) incorporar cambios que permitan que el equipo revise el plan de gestión de las cohortes de modo que la Cohorte III (niños elegibles de edades comprendidas entre  $\geq 2$  meses y  $< 1$  año con tratamiento previo) se pueda abrir para inscripciones tras el lanzamiento de la Versión 5.0, siempre que los datos de toxicidad y farmacocinéticos disponibles de la Cohorte II sean aceptables y 2) incluir los cambios implementados mediante la carta de enmienda #1, con fecha del 22 de enero de 2016. Aprovechamos esta oportunidad también para hacer ajustes a la lista de miembros del estudio, para revisar la coherencia interna de uno de los objetivos del estudio, para reducir los volúmenes sanguíneos previstos de los participantes de la Cohorte III y corregir problemas de formato a lo largo de todo el protocolo.

## Lista detallada de modificaciones

Las modificaciones detalladas del texto del protocolo en este resumen de cambios se indican mediante ~~tachado~~ (para las eliminaciones) y **negrita** (para el texto añadido). A menos que se especifique otra cosa, los números de secciones reflejan la versión actual del protocolo.

1. Se ha actualizado la lista de los miembros del protocolo.

2. Esquema:

a) Se han agregado dos calificaciones a Estratificación:

Este es un estudio secuencial que inició la conformación con la cohorte de más edad y progresará hacia la cohorte de menos edad. **La Cohorte III se abrirá con la activación de la Versión 5.0**

Los niños se estratificarán en base a su edad de la siguiente manera:

- Cohorte I:  $\geq 2$  a  $< 6$  años que han recibido tratamiento previo\*
- Cohorte II:  $\geq 1$  a  $< 2$  años que han recibido tratamiento previo\*
- Cohorte III:  $\geq 2$  meses a  $< 1$  año que han recibido tratamiento previo\*

[...]

† **Sólo se inscribirá a los sujetos menores de 6 meses de edad en función de la disponibilidad de datos iniciales de toxicidad y datos farmacocinéticos de sujetos de edades entre 6 meses y 1 año.**

Téngase presente que esta última calificación también ha sido añadida a la Sección 3.2 Tabla 6 y Sección 8.1.

b) El quinto objetivo secundario ha sido revisado para reflejar los análisis planificados descritos en la Sección 9.4.

Explorar la relación entre el perfil del gen CIP específico del sujeto, **sexo, edad, peso, raza, régimen de VIH (p. ej., IP reforzado) y los marcadores de respuesta del VIH** y la farmacocinética de la etravirina.

Téngase presente que esta misma revisión se ha implementado en la Sección 2.25.

3. Sección 1.32. Estudios en sujetos pediátricos. Se han hecho dos cambios en esta sección:

La justificación y el fundamento para la revisión del plan de gestión de cohortes, de modo de permitir la apertura más temprana de la Cohorte III, y para el enfoque planificado para la administración del medicamento se describen en una nueva sección: **Datos de la segunda mini-cohorte P1090 y a) fundamento para abrir la Cohorte III y b) selección de dosis para la Cohorte III**

El siguiente párrafo ha sido añadido al final de la sección titulada: "Datos de toxicidad adicionales":

**Hasta el 12 de febrero de 2016, se han inscrito en P1090 catorce participantes de entre 2 y 6 años. Hasta la fecha, las reacciones adversas no han tenido una relación primaria con el producto del estudio; ninguna fue preocupante con respecto a la toxicidad de la ETR en esta**

**población. Específicamente, no se han reportado exantemas relacionados con la medicación del estudio, ni ningún otro evento de toxicidad relacionado con los ECG obtenidos en el día de la evaluación farmacocinética.**

4. Sección 3.0. Diseño del estudio.

La Figura 2 ha sido revisada completamente y su título ha sido modificado a "Algoritmo para la gestión de las cohortes **según la Versión 5.0**". En la Sección 3.3 y Sección 3.5 (nueva) se proporcionan explicaciones detalladas de los cambios (ver a continuación).

5. Sección 3.3. Mini-Cohortes. Esta sección se revisó como sigue:

~~La inscripción se moverá~~ **En las versiones previas del protocolo, la inscripción procedió** de manera secuencial, de la cohorte de más edad a la siguiente cohorte más joven ~~y luego a la cohorte más joven (cohorte I → cohorte II → cohorte III)~~. **Una vez que entre en vigencia la Versión 5.0, el equipo considerará abrir la Cohorte III mientras la primera mini-cohorte de la Cohorte II puede seguir inscribiendo en función de los datos farmacocinéticos y de toxicidad disponibles de los sujetos que ya están participando. Sólo se inscribirá a sujetos menores de 6 meses de edad en función de la disponibilidad de datos iniciales de toxicidad y farmacocinéticos de sujetos de por lo menos 6 meses de edad y menos de 1 año de edad (ver Figura 2 en la Sección 3.5).**

[...]

~~El equipo central del protocolo P1090 revisará los resultados de la farmacocinética y los datos de toxicidad de cada mini-cohorte y, si son aceptables, se reabrirá la inscripción, a esa dosis, hasta completar los 6 sujetos faltantes para conformar la cohorte completa. La inscripción en la próxima mini-cohorte (más joven), comenzará una vez que los datos de toxicidad de 4 semanas de la cohorte de mayor edad se consideren adecuados y haya suficientes datos farmacocinéticos para valorar la dosis inicial más apropiada para la mini-cohorte según el peso corporal. El equipo puede solicitar la revisión y asesoramiento del SMC en este momento.~~

6. Sección 3.5. Se ha creado una nueva sección con el título "**Cohorte III.**"

**Una vez que entre en vigencia la Versión 5.0, el equipo central del protocolo P1090 revisará los resultados farmacocinéticos y de toxicidad disponibles de la Cohorte II para determinar si la Cohorte III puede abrirse para la inscripción de niños de edades entre  $\geq 6$  meses y  $< 1$  año.**

**3.5.1 Los datos farmacocinéticos y de toxicidad disponibles de la Cohorte II son aceptables**

**Si los datos farmacocinéticos y de toxicidad disponibles son aceptables, se iniciará la inscripción en la Cohorte III comenzando con los niños de edades entre  $\geq 6$  meses y  $< 1$  año.**

**En caso de que la Cohorte III esté abierta para la inscripción cuando la Cohorte II complete la inscripción de una mini-cohorte (N=6), se interrumpirá la inscripción en ambas cohortes de acuerdo con la Sección 3.3.**

**3.5.2 Los datos farmacocinéticos y de toxicidad disponibles de la Cohorte II no son aceptables**

**Si los datos de toxicidad y farmacocinéticos disponibles de la Cohorte II no son aceptables en este momento, la inscripción para la Cohorte III permanecerá cerrada; la Cohorte II**

continuará inscribiendo hasta completar la mini-cohorte de seis sujetos. En ese momento, el equipo evaluará la mini-cohorte como se describe en la Sección 3.3.

Si los datos de toxicidad de 4 semanas de los seis sujetos en la mini-cohorte de la Cohorte II se consideran apropiados, y hay suficientes datos farmacocinéticos disponibles para confirmar la dosis inicial basada en el peso para los niños de mayor edad en la Cohorte III según la Tabla 2 de dosis, se abrirá la inscripción para niños de edades entre los  $\geq 6$  meses y  $< 1$  año para la Cohorte III.

Si los datos de toxicidad de 4 semanas de los seis sujetos en la mini-cohorte de la Cohorte II no se consideran apropiados y/o los datos farmacocinéticos confirman la dosis inicial basada en el peso para los niños de mayor edad en la Cohorte III según la Tabla 2 de dosis, la inscripción para la Cohorte III permanecerá cerrada y se inscribirá una nueva mini-cohorte en la Cohorte II según lo indicado en la Sección 3.3.

**3.5.3 La inscripción en la Cohorte II se interrumpirá en el momento de la puesta en vigencia de la Versión 5.0**

Si cuando se ponga en vigencia la Versión 5.0 se interrumpe la inscripción en la Cohorte II para revisar los datos de la mini-cohorte, se suspenderá la apertura de la Cohorte III hasta que se reabra la Cohorte II.

Una vez que haya suficientes datos de los niños de edades entre  $\geq 6$  meses y  $< 1$  año para evaluar el impacto de la edad en la farmacocinética, se dará comienzo a la inscripción del grupo de niños más pequeños en la Cohorte III (edades entre  $\geq 2$  meses y  $< 6$  meses).

7. La Sección 8.0 ha sido editada de acuerdo con 2a arriba y como sigue:

a) 8.1 Asuntos del diseño en general

[...]

Para la inscripción para el estudio seguirá un algoritmo en el cual la exposición de los niños de menor edad (**Cohorte II y Cohorte III**) al medicamento del estudio depende de que la cohorte de sujetos de mayor edad (**Cohorte I**) haya aprobado los criterios de toxicidad. Además, se requerirá una cantidad suficiente de datos farmacocinéticos para determinar la dosis inicial de la cohorte de menor edad (ver Sección 3.3-3.4 para más información).

En las pruebas iniciales de toxicidad y farmacocinética se analizarán los datos provenientes de los primeros 6 sujetos (mini-cohorte) de la Cohorte I para determinar si se puede permitir la apertura de la mini cohorte de 6 sujetos de la Cohorte II y de la **Cohorte III. No se inscribirá a sujetos menores de 6 meses de edad hasta que se disponga de datos iniciales de toxicidad y PK de los sujetos de edades entre 6 meses y 1 año.** Estas pruebas se harán de la siguiente manera: [...]

b) 8.512 Los primeros seis sujetos que comenzaron a una determinada dosis en cada cohorte

Para cada cohorte **del estudio (Cohorte I, Cohortes II y III combinadas)**, se evaluará la frecuencia de las reacciones adversas a la dosis inicial del medicamento del estudio en los primeros 6 sujetos. Los datos se extenderán a la visita de la semana 4, para aquellos sujetos que no requieran ajustes de la dosis o hasta la visita en la que se ajuste la dosis, como se ha descrito

anteriormente. Ulteriores adiciones a esta cohorte dependerán de si se satisfacen los siguientes lineamientos de toxicidad:

Si alguno de los primeros 6 sujetos presenta una SADR potencialmente mortal o una reacción Grado 4 o muerte que sea probablemente o definitivamente atribuible al medicamento del estudio o si 3 o más sujetos han interrumpido el medicamento del estudio por presentar una SADR Grado 3+ que está, por lo menos, posiblemente relacionada con el tratamiento, hay que suspender la conformación de ~~este grupo de dosis~~ **esta cohorte del estudio (Cohorte I, Cohortes II y III combinadas)**, hasta tanto el equipo central del protocolo P1090 realice una revisión de toxicidad. Si ninguno de los primeros 6 sujetos presenta una SADR potencialmente mortal o un evento Grado 4 o muerte que probablemente o definitivamente se pueda atribuir al medicamento del estudio y cuando mucho 2 de estos 6 sujetos han interrumpido el medicamento del estudio por presentar una SADR Grado 3+ que está, por lo menos, posiblemente relacionada con el tratamiento, entonces esta cohorte ha superado los lineamientos de toxicidad iniciales. Si, además, estos 6 sujetos también cumplen con los lineamientos de farmacocinética, se agregarán ~~6~~ más sujetos a esta cohorte y se evaluarán los resultados de toxicidad y farmacocinética de la cohorte completa, ~~conformada por 12 sujetos~~. [...]

- c) 8.513 Revisión del título de: Grupo total de ~~doce~~ sujetos (**doce como mínimo**) que empezaron a una determinada dosis en cada cohorte
- d) 8.522 Evaluación de la tasa de conformación Se agregó un segundo párrafo a esta sección:

**Se establecerá como punto temporal de decisión de continuar o no el ensayo aproximadamente 2 años después de la apertura de la Cohorte II. En ese momento se realizará un análisis que cubra todas las cohortes de distintas edades (sin tener en cuenta el número de sujetos inscritos o la duración del seguimiento dentro de cada grupo etario y a través de los grupos etarios), con el propósito de cumplir con los requisitos regulatorios para Janssen R&D. Además, se examinarán la tasa de conformación y todos los datos de toxicidad y farmacocinéticos pertinentes para determinar si es seguro y se justifica continuar con el ensayo con la intención de encontrar una dosis óptima para las Cohortes II y III.**

- 8. Sección 9.32 Dosis inicial. Se actualizó el último párrafo como sigue:

[...]

Todos los datos de PK disponibles para etravirina en sujetos pediátricos, incluidos los sujetos de P1090, se utilizaron para un enfoque de modelaje y simulación para tomar una decisión mejor informada sobre la dosis inicial revisada de ETR para la Cohorte I y la dosis inicial para las otras cohortes de este estudio. También se decidió que en vez de una dosis por ~~dose~~ mg/kg **a través de todos los grupos etarios** sería más adecuado plantear la dosis en función de franjas de peso. Las dosis iniciales de las cohortes II y III ~~también se informarán~~ **se informan y eligen** también sobre la base de los resultados ~~y de la apertura secuencial de las cohortes mayores de la Cohorte I~~, como detallado en la Sección 8.1. Por ejemplo, **tras la evaluación de** si los primeros 6 sujetos de la Cohorte I ~~cumplen los criterios~~ **se informan y eligen** y de que se hayan cumplido los criterios, la Cohorte I ~~se volverá a abrir~~ **se vuelve a abrir** para inscribir a 6 sujetos adicionales para completar la cohorte. La apertura de la Cohorte II para inscribir las primeras mini-cohortes de 6 sujetos ~~dependerá dese~~ **hizo teniendo en**

**cuenta** la evaluación por parte del equipo del protocolo de que ~~existen~~ existían suficientes datos (PK y toxicidad) para respaldar con información la elección del régimen de dosis inicial para esta cohorte. **Lo mismo se aplica a la apertura de la Cohorte III. Sólo se inscribirá en la Cohorte III a los sujetos menores de 6 meses de edad en función de la disponibilidad de datos iniciales de toxicidad y PK de sujetos de edades entre 6 meses y 1 año.** El Apéndice III proporciona la tabla de la dosis de inicio revisada para la Cohorte I, **dosis iniciales para las Cohortes II y III** y los lineamientos sobre la reevaluación del régimen de dosis para el caso que se justifique en función de los datos de PK.

9. Apéndice IA, IB y IC: se hicieron los siguientes cambios a todos estos apéndices:
  - a) Se agregó una nueva nota (4) a pie de página: **“Se puede entregar el medicamento del estudio en otras visitas del estudio en la clínica”.**
  - b) La nota a pie de página sobre farmacocinética poblacional se revisó como sigue: Se recolectará 1,0 ml [**0,5 ml** para el Apéndice IC] de sangre para cada muestra de farmacocinética poblacional. NOTA: Es necesario un mínimo absoluto de 0,5 ml ~~de plasma~~ para la muestra de farmacocinética poblacional.
10. Apéndice IC. Para reducir la molestia de la extracción en los participantes más pequeños, se hicieron los siguientes cambios adicionales al Apéndice IC:
  - a) En la tabla, se redujeron los volúmenes en todas las visitas para hematología, subgrupo linfocitario y PK intensiva y poblacional. Se redujo el volumen para bioquímica, y ahora se combina con el volumen que se requiere para análisis de colesterol/triglicéridos. Se han ajustado los volúmenes totales.
  - b) Se ha revisado la nota a pie de página 1: **“Se debe obtener el consentimiento informado antes de que se realicen las evaluaciones de cribado. Las evaluaciones de ingreso (Día 0) deben completarse en los 60 días posteriores al cribado. Para los niños de bajo peso, los exámenes de laboratorio para cribado se deben dividir en 2 visitas. Las pruebas de laboratorio para toxicidad y subgrupo linfocitario se deben obtener en el primer punto temporal, mientras que las de ARN del VIH-1 y genotipo y fenotipo del VIH una semana más tarde”.**
  - c) Se ha revisado la nota a pie de página 7: **“Se debe evaluar el colesterol/triglicéridos en las muestras obtenidas para pruebas bioquímicas.** Si los resultados de laboratorio de un sujeto muestran valores elevados de colesterol/triglicéridos Y el sujeto tiene  $\geq 1$  año de edad, se deberá pedir al sujeto que regrese al centro para una prueba de colesterol/triglicéridos en ayunas.
  - d) Los volúmenes en las listas de prioridades han sido actualizadas según la tabla.

Téngase en cuenta que el modelo de consentimiento informado (Apéndice VIII) ha sido actualizado para reflejar los volúmenes sanguíneos menores que se obtendrán de los participantes más pequeños.

11. Apéndice III. Se agregó **“Tabla 2 de dosis”.**