

Resumo das alterações incluídas na emenda completa do protocolo:

IMPAACT P1115
Tratamento intensivo muito precoce de lactentes infectados por HIV para
alcançar a remissão do HIV:
estudo de fase I/II de prova de conceito

O protocolo alterado está identificado como:

Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

ID de estudo DAIDS Nº 11954

Informações/instruções para os centros do estudo da divisão de AIDS

As informações contidas nesta emenda do protocolo afetam o estudo IMPAACT P1115, incluindo os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLEs), e devem ser enviadas aos Comitês de Revisão Institucional (CRIs) e/ou Comitês de Ética (CEs) do centro o mais rápido possível para análise e aprovação. A aprovação também deve ser obtida de entidades regulatórias do centro, se aplicável, de acordo com as políticas e os procedimentos das entidades regulatórias. Todos os requisitos dos CRIs/CEs e entidades regulatórias devem ser seguidos.

Após obter todas as aprovações necessárias dos CRIs/CEs e de qualquer outra entidade regulatória aplicável, cada centro deve começar a implementar imediatamente essa emenda, usando TCLEs da versão 2.0 específicos do centro ao obter o termo de consentimento livre e esclarecido dos pares mães-lactentes inscritos no âmbito da versão 2.0 do protocolo. Para mães e lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 1.0, um novo consentimento para a continuidade da participação no estudo deve ser obtido usando os TCLEs específicos do centro para a versão 2.0 do protocolo na próxima consulta do estudo programada.

Ao receber as aprovações dos CRIs/CEs e de qualquer outra entidade regulatória aplicável, todos os centros devem enviar um pacote de registro da emenda ao Escritório de Registro do Protocolo da DAIDS (DAIDS PRO) no Centro de Suporte Regulatório. Os centros receberão uma notificação de registro para a emenda após o DAIDS PRO verificar se todos os documentos de registro necessários foram recebidos e estão completos. Os centros não devem aguardar essa notificação antes de implementar essa emenda.

Arquive este Resumo das alterações, versão 2.0 do protocolo, os TCLEs correspondentes específicos do centro, todas as correspondências associadas do CRI/CE e da entidade regulatória e todas as correspondências do DAIDS PRO em seus arquivos de documentos essenciais do IMPAACT P1115.

Resumo de modificações e justificativa

O principal objetivo desta emenda é ampliar os regimes terapêuticos intensivos precoces avaliados no estudo IMPAACT P1115. Estes regimes serão avaliados entre aproximadamente 445 pares mães-lactentes esperados para serem inscritos no âmbito do protocolo versão 2.0.

Os lactentes no âmbito do protocolo versão 1.0 continuarão a receber o regime de tratamento que iniciaram no protocolo versão 1.0, pois continuarão o acompanhamento no protocolo versão 2.0. Os lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 2.0 receberão um dos dois regimes de tratamento adicionados no protocolo versão 2.0. Os regimes adicionais incluem um inibidor da cadeia de integrase, raltegravir, além da nevirapina e dois inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo. Um dos regimes adicionados também inclui VRC01, um anticorpo monoclonal amplamente neutralizante. Recentemente, dados de segurança e farmacocinética pediátrica foram disponibilizados para o raltegravir, levando à sua aprovação pela Agência Regulatória Norte Americana - Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de lactentes pesando pelo menos 2 kg. Dados de segurança e farmacocinética infantil também se tornaram disponíveis recentemente para o VRC01. Esses agentes oferecem o potencial para uma abordagem mais potente em direção ao controle rápido da replicação do HIV e à eliminação de células infectadas pelo HIV, que serão avaliados no âmbito do protocolo versão 2.0.

A maioria das seções do protocolo foi revisada para incorporar modificações associadas à avaliação dos dois regimes de tratamento adicionados. O protocolo também foi atualizado para refletir a primeira reunião do painel de especialistas, especificada no protocolo versão 1.0, com o objetivo de revisar os critérios de entrada na Etapa 3 do estudo. A Etapa 3 do estudo é aquela na qual a terapia antirretroviral é interrompida. O painel de especialistas foi convocado em setembro de 2017 e forneceu recomendações que deram origem aos critérios especificados na Seção 4.4 do protocolo. O painel continuará a ser convocado à medida que a implementação do estudo prosseguir, conforme descrito na Seção 3.3 do protocolo.

Cronogramas de avaliações atualizados foram anexados ao protocolo para mães e filhos nas Etapas 1, 2, 3 e 4. Exemplos de termos de consentimento livre e esclarecido atualizados foram anexados ao protocolo para mães de cada coorte e para lactentes nas Etapas 1, 2 e 3 e 4.

Implementação

As modificações do protocolo estão descritas a seguir, geralmente em ordem de aparição no protocolo.

1. A página de rosto do protocolo foi atualizada para fornecer o número da solicitação de novo fármaco em investigação (IND) para o qual o protocolo será enviado. A página de rosto também foi atualizada para adicionar o suporte farmacêutico fornecido pela Merck Research Laboratories e pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases Vaccine Research Center e retirar o suporte farmacêutico fornecido pela AbbVie; alterações correspondentes também foram feitas na Seção 5 do protocolo e nos exemplos de termos de consentimento livre e esclarecido no Anexo IV.

2. A lista da equipe do protocolo foi atualizada para refletir a associação atual. As referências foram atualizadas, e outras atualizações e correções administrativas foram incorporadas em todo o protocolo para fins de precisão, consistência e clareza. Uma página de assinaturas do protocolo foi adicionada, e o índice foi atualizado para refletir as seções e os números de página atuais do protocolo.
3. O esquema foi revisado para refletir o tamanho total da amostra de 905 pares mães-lactentes, 460 inscritos no âmbito do protocolo versão 1.0 e 445 esperados para serem incluídos no âmbito do protocolo versão 2.0, e a duração planejada do acompanhamento em cada uma das Etapas 1, 2, 3 e 4. A descrição da população do estudo foi revisada de forma consistente, com revisões incorporadas nas Seções 3 e 4 do protocolo (descritas abaixo).
4. O esquema também foi revisado para especificar os três regimes terapêuticos intensivos precoces a serem avaliados no âmbito do protocolo versão 2.0:
 - Regime 1L: Dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo MAIS nevirapina MAIS lopinavir/ritonavir (2 NRTIs + NVP + LPV/r)
 - Regime 2R: Dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo MAIS nevirapina MAIS raltegravir (2 NRTIs + NVP + RAL)
 - Regime 2RV: Dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo MAIS nevirapina MAIS raltegravir + anticorpo monoclonal VRC01 (2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01)
5. O esquema também foi revisado para incluir objetivos secundários atualizados e adicionar objetivos exploratórios; essas mesmas revisões também estão incorporadas na Seção 2 do protocolo. O objetivo principal do estudo não mudou.
6. Na Seção 1, as seções de fundamentos e justificativa do protocolo foram revisadas para incluir os avanços científicos obtidos desde que o protocolo versão 1.0 foi finalizado. As Seções 1.6, 1.8 e 1.9 fornecem justificativas para a avaliação de RAL e VRC01 como parte dos regimes de tratamento intensivos precoces. As Seções 1.12 e 1.13 fornecem justificativas para os objetivos exploratórios adicionados.
7. A Seção 3 foi expandida para fornecer descrições detalhadas das coortes do estudo, dos regimes terapêuticos intensivos precoces e dos planos de acréscimo de participantes. As descrições das etapas do estudo foram revisadas para especificar as seguintes durações de acompanhamento em cada etapa: Etapa 1, 12 semanas; Etapa 2, até 192 semanas; Etapa 3, até cinco anos; Etapa 4, até os cinco anos de idade ou seis meses após a ressupressão viral com TAR, o que ocorrer depois. Esta seção também foi atualizada para apresentar as seguintes informações relacionadas ao painel de especialistas reunido para fornecer recomendações à equipe do protocolo:

A entrada na Etapa 3 (Interrupção do tratamento) não deverá ocorrer antes de 96 semanas (dois anos) de participação no estudo. Antecipando que importantes avanços científicos nas áreas de remissão e reservatórios do HIV podem ocorrer durante esse período e posteriormente, um painel de especialistas composto por membros selecionados da equipe do protocolo e outros líderes na área de remissão e cura do HIV serão convocados periodicamente para revisar os critérios de entrada na Etapa 3 e fornecer recomendações à equipe do protocolo sobre a manutenção ou modificação desses critérios. O painel foi convocado pela primeira vez em setembro de 2017 e forneceu recomendações que originaram os critérios exibidos na Seção 4.4. O painel será convocado novamente quando a primeira criança estiver determinada a cumprir os critérios da Etapa 3 e continuará a se reunir periodicamente à medida que avanços científicos

adicionais ocorrerem. Quaisquer modificações aos critérios da Etapa 3 exigidas pelas recomendações do painel de especialistas serão especificadas em uma emenda ao protocolo, e a entrada na Etapa 3 será adiada enquanto se aguarda a revisão e a aprovação do Comitê de Revisão Institucional/Comitê de Ética (CRI/CE) a uma base individual para cada centro.

8. Na Seção 4, a maioria dos critérios de elegibilidade nas Etapas 1 e 2 permanece inalterada. No entanto, de acordo com o uso atualmente aprovado do RAL, os lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 2.0 devem ter pelo menos 36 semanas de idade gestacional e 2 kg no nascimento. Além disso, para os lactentes inscritos na Coorte 2, os requisitos para a dosagem de nevirapina pré-estudo foram revisados para refletir a dosagem do padrão de tratamento.
9. Nas Seções 4.4 e 4.5, os critérios para entrada nas Etapas 3 e 4 foram revisados de forma consistente com as recomendações do painel de especialistas.
10. Na Seção 4.7, foi adicionada uma lista de medicações concomitantes que não devem ser coadministradas com RAL.
11. A Seção 5 foi revisada (em sua totalidade) para descrever os três regimes de tratamento do estudo.
12. As Seções 6.0, 6.1 e 6.2 foram revisadas para incluir as considerações de gestão de participantes e de eventos adversos para os regimes de tratamento adicionados.
13. A Seção 6.3 foi revisada para especificar os planos de gestão de participantes atualizados em cada etapa:
 - Esclarecimentos e modificações dos requisitos de testes de HIV para confirmar infecção por HIV adquirida *in utero* são apresentados nas Seções 6.31 e 6.322; a duração do acompanhamento na Etapa 1 foi estendida para 12 semanas na Seção 6.31.
 - Esclarecimentos e modificações relacionados à gestão dos regimes de tratamento do estudo e à duração do acompanhamento na Etapa 2 são apresentados na Seção 6.323.
 - Esclarecimentos e modificações relacionados à avaliação para possível entrada na Etapa 3 são apresentados na Seção 6.324. Os requisitos do consentimento livre e esclarecido da Etapa 3 foram destacados da seguinte forma:

Os critérios de elegibilidade da Etapa 3 incluem a obtenção do consentimento livre e esclarecido para a interrupção do tratamento dos pais/responsáveis legais da criança. Antes de entrar na Etapa 3, o investigador do centro deverá se encontrar com os pais/responsáveis legais da criança para discutir o estado clínico atual do lactente e os resultados dos exames laboratoriais e informar que a criança atende aos critérios do protocolo para entrar na Etapa 3 e interromper o uso da TAR. Usando materiais fornecidos pela equipe do protocolo, o investigador também apresentará atualizações informativas das áreas de remissão, reservatórios e cura do HIV para estabelecer o contexto atual para a possível entrada da criança na Etapa 3. Todas as perguntas dos pais/responsáveis legais serão respondidas, e a discussão será documentada em detalhes no prontuário da criança. Os pais/responsáveis legais podem solicitar mais tempo para tomar uma decisão, e as discussões de acompanhamento serão devidamente agendadas. Se os pais/responsáveis legais concordarem em interromper o uso da TAR pela criança, um consentimento livre e esclarecido por escrito será obtido, e a criança entrará na Etapa 3. Se os pais/responsáveis legais não concordarem

em interromper o uso da TAR, a criança permanecerá na Etapa 2 (com TAR) até a Semana 192. Se os pais/responsáveis legais mudarem de ideia enquanto a criança ainda estiver no estudo, e a criança continuar a preencher os critérios para a interrupção do tratamento, ela poderá entrar na Etapa 3.

- Esclarecimentos e modificações relacionados à gestão de crianças nas Etapas 3 e 4 são apresentados nas Seções 6.33 e 6.34, respectivamente.
 - As revisões correspondentes às seções listadas acima estão incorporadas nos Cronogramas de avaliações nos Anexos I e II. O Cronograma de avaliações da Etapa 2 também foi atualizado para incluir a coleta de urina para avaliação do citomegalovírus.
 - As revisões correspondentes às seções listadas acima também estão incorporadas aos critérios para a descontinuação prematura do acompanhamento na Seção 6.4.
14. A Seção 6.36 foi adicionada para descrever a coleta de líquido cefalorraquidiano para avaliações exploratórias. A punção lombar não será realizada para este estudo. No entanto, para qualquer lactente infectado por HIV submetida à punção lombar para cuidados clínicos durante o acompanhamento, o líquido cefalorraquidiano residual será idealmente armazenado para fins de estudo.
 15. A Seção 6.381 foi revisada para focar nas avaliações farmacocinéticas para RAL e VRC01.
 16. A Seção 7 foi revisada para refletir a adição de RAL e VRC01 aos regimes de tratamento do estudo.
 17. A Seção 8 foi revisada (em sua totalidade) para refletir o tamanho da amostra planejada para cada coorte e cada regime de tratamento do estudo. As medições dos resultados secundários foram atualizadas para corresponder aos objetivos secundários revisados. Os planos de monitoramento foram atualizados para refletir os planos de acréscimo de participantes revisados, bem como as considerações de segurança dos participantes para cada regime de tratamento. Os planos de análise também foram atualizados.
 18. A Seção 9 foi revisada para focar nos planos de farmacologia clínica para RAL e VRC01.
 19. A Seção 10 foi revisada para refletir o requisito de obter um consentimento livre e esclarecido separado para entrar nas Etapas 3 e 4. Esta seção também foi expandida para descrever detalhadamente as considerações relacionadas aos documentos fonte e essenciais e o acesso a dados fonte, a confidencialidade do participante, a descontinuação do estudo e o acesso pós-estudo aos agentes do estudo.
 20. As Seções 11 e 12 foram atualizadas para refletir as políticas e os procedimentos atuais do IMPAACT.
 21. Nos Anexos I e II, cada Cronograma de avaliações foi revisado para maior clareza e para refletir o monitoramento e a gestão dos participantes, consistentes com as Seções 3 e 6 do protocolo. As avaliações foram consideradas adequadas para os três regimes de tratamento do estudo e conforme recomendado pelo painel de especialistas.

22. No Anexo IV, cada termo de consentimento livre e esclarecido foi atualizado para refletir todas as outras modificações do protocolo. Para as mães, formulários de amostra são fornecidos para cada coorte. Para os lactentes, formulários de amostra são fornecidos por regime para as Etapas 1 e 2, e um formulário separado é fornecido para as Etapas 3 e 4.