

**INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y FORMULARIO DE
CONSENTIMIENTO INFORMADO Y AUTORIZACIÓN PARA
REVELAR INFORMACIÓN MÉDICA — EXTENSIÓN DEL ESTUDIO**

Nombre del estudio:	Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y comparado con tratamiento activo para evaluar la seguridad y la eficacia del MK-1439A administrado una vez al día, en comparación con ATRIPLA™ administrado una vez al día, en sujetos con infección por el VIH-1 que no han recibido tratamiento previo.
Protocolo n.º:	MK-1439A-021
Patrocinador del estudio:	Merck Sharp & Dohme Corp. (una subsidiaria de Merck & Co., Inc.)
Médico del estudio:	Pablo Tebas, MD (215) 662-6059 (Médico de guardia del programa de inmunodeficiencia) – número las 24 horas (215) 349-8092 - número del consultorio

Se lo invita a participar en la fase de extensión del protocolo MK-1439A PN021 porque ha recibido tratamiento en el estudio principal durante aproximadamente 96 semanas. Este documento de consentimiento contiene información sobre la extensión del estudio para ayudarlo a decidir si desea seguir participando. Dedique el tiempo necesario para leer con detenimiento el presente documento y haga cualquier pregunta que tenga al médico o al personal del estudio. No debe firmar este documento hasta que entienda toda la información que se presenta en las siguientes páginas y hasta que le hayan respondido a su entera satisfacción todas sus preguntas sobre la investigación.

El patrocinador, Merck Sharp & Dohme Corp., pagará al médico (o a la institución) del estudio para que lleve a cabo este estudio.

El estudio ha sido aprobado por Schulman Institutional Review Board (un comité institucional de revisión). Schulman Institutional Review Board es un comité independiente establecido para ayudar a proteger los derechos de los sujetos de investigación.

Acerca de este estudio

La finalidad de esta extensión del estudio es:

- evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo del MK-1439A administrado durante hasta 200 semanas a sujetos que inicialmente tomaron MK-1439A o durante hasta 96 semanas a sujetos que inicialmente tomaron **ATRIPLA™**.

Este es un estudio de investigación para evaluar un medicamento que no ha sido aprobado para la venta.

Puede que existan razones por las cuales no se le permita participar en esta extensión del estudio. El médico o el personal del estudio hablarán con usted acerca de estas razones y analizarán por qué no se le permitirá ingresar en la extensión del estudio.

En la extensión del estudio, participarán aproximadamente 640 personas. Su participación en esta podría durar alrededor de 96 semanas (cerca de 2 años).

¿Qué se me pedirá que haga?

Si participa en la extensión del estudio, deberá hacer lo siguiente:

- Visitar al médico del estudio según se le indique durante el tratamiento.
- En determinadas visitas, ir en ayunas al consultorio del médico.
- Llevar consigo una tarjeta que indicará a todos los médicos que lo atiendan que usted participa en un estudio, para que sepan de qué trata el estudio.
- Debe tomar el MK-1439A una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días. Usted y el médico del estudio sabrán qué dosis del medicamento del estudio está recibiendo.
- Almacenar el medicamento del estudio según se le indicó.
- Anotar la hora a la que tome el medicamento del estudio en el diario del medicamento del estudio que le entregarán. Llevar consigo el diario y todos los envases de medicamento del estudio a cada una de las visitas del estudio.
- Se le pedirá que acuda a una visita de seguimiento de seguridad aproximadamente 14 días después de tomar la última dosis del tratamiento.

Si sus análisis de sangre arrojan resultados anómalos en las pruebas hepáticas, el médico o el personal del estudio le pedirán más muestras de sangre para determinar por qué los resultados no son normales. Si decide dar las muestras adicionales, el personal del estudio le informará la cantidad de muestras adicionales de sangre que se obtendrán y qué tipos de análisis se harán.

Los análisis que podrían hacerse son, entre otros, los de detección de hepatitis viral, para determinar si la hepatitis es la causa de las anomalías en sus pruebas hepáticas. Quizás deba firmar otro formulario de consentimiento para que le realicen estos análisis, según la región donde usted viva.

El patrocinador recibirá los resultados de sus análisis de sangre, al igual que los de todos los demás análisis clínicos. De acuerdo con la legislación local, es posible que se deba informar a las autoridades de salud locales el resultado de una prueba de hepatitis viral.

Usted debe decidir si desea dar las muestras adicionales y que le hagan estos análisis. Sin embargo, si decide no dar las muestras adicionales ni realizarse estos análisis, es posible que tenga que retirarse del estudio por su propia seguridad (ya que sin ellos no será posible identificar la causa de los resultados anormales en las pruebas hepáticas).

Si opta por participar en la extensión del estudio, se le dará MK-1439A independientemente del tratamiento que haya recibido en el estudio principal. Se le pedirá que tome este medicamento por vía oral una vez al día aproximadamente a la misma hora.

¿Qué ocurrirá durante las visitas del estudio?

Cuando acuda a las visitas del estudio, el médico o el personal del estudio seguirán todos o algunos de los siguientes procedimientos para evaluar si el medicamento está surtiendo efecto y/o para supervisar su salud.

- Le proporcionarán el medicamento del estudio y las instrucciones.
- Revisarán el diario del medicamento del estudio.
- Le harán un examen físico completo para pesarlo y medir sus signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura).
- Revisarán qué medicamentos usa o ha usado recientemente.
- Le preguntarán si ha sufrido alguna enfermedad o ha tenido otro problema desde su última visita del estudio.
- Le preguntarán si tiene o ha tenido algún efecto secundario.
- Se confirmará que usted (o su pareja) usen métodos anticonceptivos aceptables y adecuados.
- Le extraerán muestras de sangre y le pedirán muestras de orina para:
 - determinar la concentración del virus en el organismo;
 - hacer pruebas relacionadas con el estudio;
 - hacer pruebas de detección del VIH.

Su información personal puede entregarse si las leyes así lo exigen. Si tiene un resultado positivo para el VIH, la hepatitis B o la hepatitis C, por ley, debemos informar la infección al Departamento de Salud de la Ciudad de Filadelfia (City of Philadelphia Health Department/PA Department of Health). Informaremos su nombre, sexo, raza/origen étnico y el mes y año de su nacimiento. Esto es para mantener un registro de cuántas personas en los EE. UU. tienen la infección por VIH. También es para asegurarse de que los estados reciban suficiente dinero del gobierno federal para apoyar la atención médica de las personas que viven con VIH. El

Departamento de Salud no comparte los nombres de las personas infectadas con VIH con nadie más. Retira todos los identificadores personales, como su nombre, antes de dar la información sobre la cantidad de infecciones por VIH al gobierno federal.

Tenga en cuenta que es probable que esta información ya se haya enviado al Departamento de Salud de la Ciudad de Filadelfia ya que el análisis para detectar el VIH no es el primero que se le realiza.

¿Qué efectos podrían causarme las pruebas?

Podría sentir molestias o algunas incomodidades durante algunas de estas pruebas.

También puede que haya algunos riesgos, los cuales pueden incluir:

- Muestras de sangre: la extracción de sangre del brazo puede causar dolor, moretones, vahídos y, en raras ocasiones, infección.
- Permanecer en ayunas durante 8 horas podría causar mareos, dolor de cabeza, molestias estomacales o desfallecimiento.

Información sobre el (los) medicamento(s) del estudio

MK-1439A

El patrocinador está evaluando el MK-1439A como tratamiento para la infección por VIH-1. El MK-1439A es un solo comprimido compuesto de 3 medicamentos diferentes. Los medicamentos que componen el MK-1439A son el MK-1439 (doravirina), la lamivudina y el tenofovir disoproxilo fumarato. La lamivudina y el tenofovir disoproxilo fumarato están aprobados para el tratamiento de la infección por VIH-1, y el patrocinador está evaluando el MK-1439 (doravirina).

El MK-1439A se ha administrado a unos 364 pacientes infectados por el VIH-1 en una dosis única de 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato.

MK-1439

Merck & Co. está evaluando el MK-1439 para determinar si surte efecto en el tratamiento del VIH-1.

El MK-1439 se ha administrado en las siguientes dosis:

- Dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples diarias de hasta 750 mg durante 10 días y de hasta 100 mg durante 17 días a unos 284 hombres sanos.
- Dosis únicas de hasta 100 mg a 162 mujeres, 12 ancianas, 12 ancianos, todos sanos, y a 6 hombres y 2 mujeres con insuficiencia hepática moderada.
- Dosis múltiples de hasta 200 mg, una vez al día durante 7 días, sin otros medicamentos aprobados para el tratamiento del VIH, a 12 hombres jóvenes infectados por el VIH-1.

- Dosis múltiples de hasta 200 mg una vez al día combinadas con otros medicamentos aprobados para el VIH (tratamiento combinado) administradas a unos 214 hombres y 18 mujeres infectados por el VIH-1 que nunca antes habían tomado medicamentos para tratar la infección. Este estudio está en curso; hasta el momento, el período más largo durante el cual un paciente tomó el MK-1439 en este estudio es de unos 24 meses. En este estudio, los pacientes tomarán el MK-1439 durante un máximo de dos años.

Lamivudina

La lamivudina es un medicamento aprobado que se puede adquirir con receta médica para tratar el VIH-1.

Tenofovir

El tenofovir disoproxilo fumarato es un medicamento aprobado que se puede adquirir con receta médica. Se utiliza para tratar las infecciones por el VIH-1 y por el virus de la hepatitis B (VHB).

¿Qué efectos secundarios podrían causar el (los) medicamento(s) del estudio?

MK-1439A

El médico del estudio considera que el MK-1439A podría haber causado los efectos secundarios enumerados a continuación. El 2% o más de los sujetos infectados por el VIH-1 que participaron en un estudio de MK-1439A informaron los siguientes efectos secundarios:

- Sueños anormales
- Dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido
- Náuseas
- Diarrea
- Fatiga
- Pesadillas
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Somnolencia

La mayoría de los efectos secundarios informados con la administración del MK-1439A fueron de intensidad leve o moderada.

MK-1439

Los siguientes efectos secundarios se han informado en el 2% o más de los hombres y mujeres sanos que participaron en estudios con el MK-1439:

- Dolor de espalda
- Somnolencia
- Diarrea o heces blandas
- Fatiga
- Mareos o mareos al cambiar de posición
- Fiebre

- Dolor de cabeza o migrañas
- Dolor o rigidez muscular o en las articulaciones
- Náuseas y dolor o malestar estomacal
- Nariz congestionada, goteo o molestia nasal

Los siguientes efectos secundarios fueron informados más de una vez por hombres con infección por el VIH que participaron en un estudio con el MK-1439 administrado solo durante 7 días:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Diarrea

Los efectos secundarios observados con el MK-1439 en personas sanas o en hombres infectados por el VIH que recibieron el MK-1439 solo, generalmente fueron de intensidad leve y de corta duración.

Los efectos secundarios considerados de intensidad moderada fueron los siguientes:

- Un evento de mareos
- Un evento de dolor en las rodillas
- Un evento de fatiga
- Dos eventos de dolor de cabeza
- Un evento de inflamación del intestino delgado
- Un evento de diarrea
- Un evento de vómitos
- Un evento de sofoco
- Dos eventos de alteraciones en los análisis de sangre que podrían indicar daño hepático
- Un evento de alta concentración de azúcar en sangre

El siguiente efecto secundario fue considerado de intensidad grave:

- Una persona se desmayó momentáneamente. El médico del estudio no consideró que esto estuviera relacionado con el MK-1439.
- Una persona sintió por un momento que se desmayaba. El médico del estudio no consideró que esto estuviera relacionado con el MK-1439.

Los dos efectos secundarios enumerados a continuación fueron graves:

- Una persona presentó una alteración en un análisis de sangre que podría indicar daño hepático. El médico del estudio consideró que los cambios en los análisis de sangre probablemente fueron el resultado de una infección por el virus de la hepatitis que la persona contrajo antes de tomar el MK-1439.
- Una persona presentó sarcoidosis (inflamación de los ganglios linfáticos, los pulmones, el hígado, los ojos, la piel u otros tejidos). El médico del estudio no consideró que esto estuviera relacionado con el MK-1439.

Los siguientes efectos secundarios se consideraron relacionados con el MK-1439 y ocurrieron en el 2% o más de los sujetos cuando se administró el MK-1439 en:

- Dosis desde 25 mg hasta 200 mg una vez al día, en combinación con otros medicamentos aprobados para el tratamiento del VIH, durante un máximo de 96 semanas consecutivas, a 115 hombres y a 9 mujeres, todos infectados por el VIH-1.
- Una dosis de 100 mg una vez al día, conjuntamente con otros medicamentos aprobados para el tratamiento del VIH, durante un máximo de 48 semanas consecutivas a 99 hombres y a 9 mujeres, todos infectados por el VIH-1.
- Sueños anormales
- Dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido
- Pesadillas
- Diarrea o heces blandas
- Dolor de cabeza
- Cansancio
- Mareos
- Náuseas
- Trastornos del sueño

Estos efectos secundarios en su mayoría fueron de intensidad leve o moderada, de corta duración, salvo un caso de dificultad para conciliar el sueño que se consideró grave.

Cuatro pacientes dejaron de tomar el medicamento debido a un efecto secundario aparentemente relacionado con el MK-1439 al tomarlo con otros medicamentos antirretrovirales:

- 1 debido a debilidad
- 1 debido a epigastralgiyas (dolor en la parte superior del abdomen), insomnio (dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido) y náuseas
- 1 debido a trastornos del sueño (interrupción del sueño)
- 1 debido a alucinaciones

Lamivudina

Se han informado los siguientes efectos secundarios graves que ocurrieron a algunos pacientes tratados con lamivudina:

- Inflamación del páncreas

- Aumento del ácido en la sangre, cuyos síntomas pueden incluir: sensación de mucha debilidad o cansancio, dolor muscular inusual, dificultad para respirar, dolor de estómago acompañado de náuseas o vómitos, sensación de frío (especialmente en los brazos y las piernas), mareos o vahídos y ritmo cardíaco irregular o acelerado.
- Empeoramiento de la hepatitis B (en los pacientes infectados con el virus de la hepatitis B), si dejan de tomar lamivudina.
- Agrandamiento del hígado, acompañado de cambios en la distribución de la grasa en las células hepáticas.
- Cambios en la ubicación y el volumen de los depósitos de grasa en el cuerpo.
- Cuando se comienzan a tomar medicamentos para el VIH, pueden producirse cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria). El sistema inmunitario puede fortalecerse y empezar a combatir las infecciones que han estado ocultas en el organismo durante mucho tiempo.
- Problemas óseos que pueden incluir dolor en los huesos, ablandamiento o porosidad en los huesos (lo que puede derivar en fracturas).

Se han observado los siguientes efectos secundarios frecuentes en personas que han tomado lamivudina:

- | | | |
|--|---------------------------------|---|
| • Tos | • Diarrea | • Dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido |
| • Fiebre | • Sensación de malestar general | • Caída del cabello |
| • Dolor de cabeza | • Falta de energía | • Molestias y dolores musculares o articulares |
| • Síntomas nasales, incluidos irritación, goteo nasal y congestión nasal | • Náuseas | • Erupción |
| • Dolor estomacal o retorcijones | • Vómitos | |

Se han observado los siguientes efectos secundarios menos frecuentes en personas que han tomado lamivudina:

- El organismo produce insulina (una hormona que disminuye la concentración de azúcar en la sangre) pero no la usa eficazmente.
- Degradación de células musculares, lo que causa problemas renales
- Escalofríos
- Disminución de la cantidad de células sanguíneas que combaten infecciones
- Disminución de la cantidad de células que intervienen en la coagulación sanguínea
- Depresión
- Mareos
- Incapacidad para producir las células sanguíneas que transportan el oxígeno o disminución del número de estas
- Hepatitis
- Altas concentraciones de azúcar en sangre
- Aumento de los valores en las pruebas de la función hepática, que puede ser signo de problemas hepáticos
- Aumento en la cantidad de grasas en la sangre
- Aumento del colesterol
- Indigestión
- Inflamación del páncreas, que podría causar dolor y molestia abdominal y podría requerir hospitalización y tratamiento intravenoso

- Inapetencia o disminución del apetito
- Alteraciones en los nervios, que podrían causar entumecimiento, dolor o debilidad
- Reacción alérgica grave y potencialmente mortal
- Hormigueo o entumecimiento de los brazos, las piernas, las manos y los pies
- Piel hinchada

Se han observado los siguientes efectos secundarios en personas que han tomado lamivudina pero que no participaban en estudios:

- Urticaria
- Picazón
- Debilidad

Tenofovir

Los efectos secundarios más frecuentes observados en las personas que han tomado tenofovir son:

- Erupción
- Picazón en la piel
- Dolor
- Mareos
- Distensión abdominal
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Vómitos
- Náuseas
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Depresión
- Debilidad
- Dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido

Los efectos secundarios graves potencialmente mortales que se han observado en algunos pacientes que tomaban tenofovir son:

- Problemas hepáticos: entre los síntomas se incluyen coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina oscura, heces de color claro, pérdida del apetito durante varios días o más, náuseas y dolor de estómago.
- Aumento del ácido en la sangre, cuyos síntomas pueden incluir: sensación de mucha debilidad o cansancio, dolor muscular inusual, dificultad para respirar, dolor de estómago acompañado de náuseas o vómitos, sensación de frío (especialmente en los brazos y las piernas), sensación de mareo o de desvanecimiento y ritmo cardíaco irregular o acelerado.
- Aparición de problemas renales o empeoramiento de los existentes, entre otros, insuficiencia renal.

- Problemas óseos que pueden incluir dolor, reblandecimiento o adelgazamiento de los huesos (lo que puede derivar en fracturas).
- Cambios en la capacidad del organismo para combatir infecciones.

Los efectos secundarios menos frecuentes observados en pacientes que tomaban tenofovir son:

- | | | |
|--|--|--|
| • Dolor de espalda o de pecho | • Falta de energía | • Sudoración |
| • Dolor en las articulaciones | • Infección de los senos paranasales | • Pérdida de peso |
| • Dolores musculares | • Infección de las vías respiratorias superiores | • Cambios en la distribución y el volumen de grasas en el cuerpo |
| • Cambios en los nervios que pueden producir adormecimiento, dolor o debilidad | • Resfriado común | • Aumento de gases |
| • Ansiedad | • Neumonía | • Pérdida del deseo de comer |
| • Malestar estomacal | • Aumento en la cantidad de grasas en la sangre | • Alteraciones en los análisis de sangre que podrían indicar lesiones musculares |
| • Alteraciones en los análisis de sangre que podrían indicar daño hepático | • Disminución de la cantidad de células del organismo que combaten infecciones | • Aumento de la concentración de azúcar en sangre |
| • Exceso de azúcar en la orina | • Exceso de sangre en la orina | • Piel hinchada |

Se han observado los siguientes efectos secundarios adicionales en personas que han tomado tenofovir pero que no participaban en estudios:

- | | | |
|--|--|---|
| • Bajas concentraciones de potasio en sangre, que pueden causar calambres musculares o latidos cardíacos irregulares | • Reacciones alérgicas (que pueden incluir erupción, urticaria, inflamación y problemas para respirar) | • Degradación de células musculares, lo que causa problemas renales |
|--|--|---|

- Bajas concentraciones de fosfato, lo cual puede causar debilidad o degradación muscular, dolor en los huesos y confusión
- Inflamación del páncreas, la glándula abdominal encargada de producir insulina y otras sustancias necesarias para la digestión de los alimentos
- Alteraciones en los análisis de sangre que pueden indicar lesiones en el páncreas, una glándula abdominal encargada de producir insulina y otras sustancias necesarias para la digestión de los alimentos
- Debilidad muscular
- Falta de aire
- Aumento de la micción
- Pérdida de líquidos debido a una función renal anómala
- Exceso de proteínas en la orina

¿Existen otros riesgos?

Se han informado otros efectos secundarios menos frecuentes con el uso de los medicamentos de esta extensión del estudio. El médico o el personal del estudio se los explicarán.

Es posible que haya otros efectos secundarios o riesgos que se desconocen en este momento.

¿Existen riesgos para el embarazo?

Se desconoce si el (los) medicamento(s) del estudio podría(n) afectar al feto o al lactante. No se le permitirá participar en la extensión del estudio si está embarazada, intenta quedar embarazada o está amamantando. Si usted puede tener hijos, el médico del estudio le hará una prueba de embarazo en orina en cada visita de esta extensión del estudio.

Si usted puede tener hijos y no está dispuesta a practicar la abstinencia (no tener relaciones sexuales), debe usar un método anticonceptivo confiable durante 12 semanas después de terminar el estudio principal y por un período de 14 días después de que reciba la última dosis de MK-1439A en la extensión del estudio. También debe aceptar no donar óvulos durante 12 semanas después de terminar el estudio principal y por un período de 14 días después de que reciba la última dosis de MK-1439A en la extensión del estudio.

En esta extensión del estudio se permiten los siguientes métodos anticonceptivos:

Método único (se acepta uno de los siguientes):

- dispositivo intrauterino (DIU);
- vasectomía de la pareja masculina de una participante del estudio.

Método combinado (exige el uso de dos de los siguientes métodos):

- diafragma con espermicida (no se puede usar con el capuchón cervical con espermicida);
- capuchón cervical con espermicida (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);
- esponja anticonceptiva (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);
- preservativo masculino o femenino (no se pueden usar juntos);
- anticonceptivo hormonal: píldora anticonceptiva oral (de estrógeno/gestágeno o gestágeno solamente), parche cutáneo anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo, implante anticonceptivo subcutáneo o inyección anticonceptiva subcutánea.

Se recomienda enfáticamente el uso de métodos anticonceptivos de barrera para reducir el riesgo de la transmisión del VIH-1 durante el contacto sexual.

Si queda embarazada durante la extensión del estudio, debe notificar inmediatamente al médico del estudio. Se le suspenderá el medicamento del estudio y se le dará seguimiento hasta el final del embarazo.

Es posible que existan otros riesgos si usted es hombre y su pareja está embarazada o está intentando quedar embarazada. Si es hombre y su pareja puede quedar embarazada, ambos deben usar anticonceptivos confiables durante 12 semanas después de que termine el estudio principal y durante un período de 14 días después de tomar la última dosis de MK-1439A en la extensión del estudio.

En esta extensión del estudio se permiten los siguientes métodos anticonceptivos:

Método único (se acepta uno de los siguientes):

- dispositivo intrauterino (DIU);
- vasectomía.

Método combinado (exige el uso de dos de los siguientes métodos):

- diafragma con espermicida (no se puede usar con el capuchón cervical con espermicida);
- capuchón cervical con espermicida (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);
- esponja anticonceptiva (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);
- preservativo masculino o femenino (no se pueden usar juntos);
- anticonceptivo hormonal: píldora anticonceptiva oral (de estrógeno/gestágeno o gestágeno solamente), parche cutáneo anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo, inyección anticonceptiva subcutánea o implante anticonceptivo subcutáneo.

Se recomienda enfáticamente el uso de métodos anticonceptivos de barrera para reducir el riesgo de la transmisión del VIH-1 durante el contacto sexual.

Si su pareja queda embarazada durante la extensión del estudio, debe notificar inmediatamente al médico del estudio. También debe aceptar no donar espermatozoides durante 12 semanas después de terminar el estudio principal y por un período de 14 días después de que reciba la última dosis de MK-1439A en la extensión del estudio.

Información adicional que usted tiene que conocer

Se le comunicará oportunamente toda información nueva e importante que pueda influir sobre su decisión de permanecer en la extensión del estudio.

Si sufro una lesión a consecuencia del medicamento del estudio, ¿quién pagará las facturas del médico y del hospital?

Si resulta lesionado como consecuencia directa del medicamento del estudio o de un procedimiento requerido en el plan del estudio, el patrocinador del estudio pagará los gastos razonables del tratamiento médico (el tratamiento habitual).

El patrocinador determinará si el medicamento del estudio ha causado la lesión y si los gastos son razonables, teniendo en cuenta la evaluación que realice el médico del estudio, las evaluaciones del sujeto realizadas por otros médicos, la experiencia del patrocinador con el medicamento del estudio y otros factores relevantes.

El patrocinador del estudio ni University of Pennsylvania tiene previsto proporcionar ningún otro tipo de compensación. Al firmar este documento de consentimiento usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales ni exime al patrocinador, al médico, al personal ni al centro del estudio de la responsabilidad por errores o conducta indebida intencional.

Si se lesiona durante este estudio, el médico del estudio le explicará cuáles son las opciones de tratamiento médico que se encuentran a su disposición.

¿Qué beneficios podría obtener por participar en el estudio?

Si el medicamento surte efecto, es posible que reciba cierto beneficio. Por el contrario, si el medicamento del estudio no surte ningún efecto, posiblemente no obtenga beneficios. La información que se obtenga con el estudio podría beneficiar a otras personas en el futuro. El patrocinador no tiene previsto otorgarle derechos de propiedad ni beneficios económicos que puedan derivarse de este estudio.

¿Recibiré un pago fijo por visita para cubrir los gastos que pague de mi bolsillo?

Recibirá un pago de \$50 dólares por visita a modo de ayuda para cubrir el costo del traslado y los gastos (que pueden incluir conceptos tales como estacionamiento, servicio de niñera, horas fuera del trabajo, comidas, etc.). Si se completan todas las visitas requeridas del estudio, la compensación total para el estudio sería de \$350. Como parte de este estudio, se le dará la opción de recibir una ClinCard (similar a una tarjeta de débito). Si elige recibir la ClinCard, se le entregará un consentimiento por separado que describe este programa.

Tenga en cuenta que si recibe una compensación de más de \$600.00 en un año calendario por participar en estudios de investigación en University of Pennsylvania, debe proporcionar un número de identificación tributaria individual o el número de seguro social para fines impositivos.

Recibirá una bolsa para llevar suministros del estudio como parte de este estudio. Puede quedarse con estos artículos, independientemente de si termina todo el estudio o no.

¿Tendré gastos por participar en este estudio?

Algunas de las pruebas o tratamientos que se usan en este estudio podrían ser parte de la atención habitual que se usa para el mantenimiento de su salud, incluso aunque no participara en este estudio. Usted o su compañía de seguros podrían ser responsables de pagar por esa atención habitual. El medicamento y las pruebas relacionadas con el ensayo se le proporcionarán sin costo alguno.

¿Cuáles son mis opciones si no participo en el estudio?

Si decide no participar o si se retira de esta extensión del estudio, el médico del estudio puede recomendarle otros tratamientos.

Tratamientos alternativos para la infección por VIH, entre los que figuran combinaciones de varios medicamentos tomados en forma de píldoras individuales o de comprimidos combinados. Los tratamientos habituales incluyen 2 medicamentos de la clase de inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la retrotranscriptasa (reverse transcriptase inhibitors, NRTI) y un medicamento de la clase de inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), de la clase de inhibidores de la proteasa (protease inhibitor, PI), o bien de la clase de inhibidores de la integrasa (integrase inhibitor, InSTI). Su médico le recetará la mejor opción dependiendo de los medicamentos que se encuentren disponibles en su país, tomando en cuenta las particularidades de su cuadro y las recomendaciones de tratamiento del país en el que esté.

Si tiene preguntas sobre tratamientos alternativos y sus posibles beneficios y riesgos, pídale más información al médico del estudio. No tiene que participar en esta extensión del estudio para recibir tratamiento para su infección por VIH.

¿Quiénes podrán ver mis expedientes y saber que participo en el estudio?

La información sobre este estudio se entregará al patrocinador. También se entregará esta información a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de Estados Unidos. A menos que la ley exija otra cosa, es posible que las siguientes personas u organismos vean y/o copien los expedientes médicos que lo identifican y el documento de consentimiento informado que firmó, con fines de investigación o de registro sanitario:

- el médico y el personal del estudio;
- el patrocinador del estudio;
- las personas que trabajan para o con el patrocinador;
- el comité institucional de revisión; y
- las agencias gubernamentales de otros países donde el medicamento del estudio pueda someterse a consideración para su aprobación.

Debido a la necesidad de transmitir información, no se puede prometer la confidencialidad absoluta. Los resultados del estudio podrían publicarse en revistas médicas o presentarse en reuniones médicas, pero no se revelará su identidad. En un documento aparte, llamado autorización, se incluye una explicación más detallada de cómo se usará y compartirá su información médica. Si decide no firmar la autorización no se le permitirá participar en el estudio.

La parte de la autorización del consentimiento proporciona información más detallada sobre cómo University of Pennsylvania Health System (UPHS), la Facultad de Medicina y el investigador principal podrían usar y revelar su información médica personal, sujeto a los procedimientos de la University of Pennsylvania.

¿Qué información médica personal se recopila y usa en este estudio, y también se podría revelar a terceros?

La siguiente información médica personal se recopilará, usará para fines de investigación y podría ser revelada durante su participación en este estudio de investigación:

- Nombre, dirección, número de teléfono, fecha de nacimiento
- Número del seguro social (si recibe más de \$600 por participar en estudio de PENN, deberemos conocer su número de seguro social [SSN] para el W-9)
- Antecedentes médicos personales y familiares
- Medicamentos o terapias presentes y pasadas
- Resultados de exámenes físicos, análisis de laboratorio y procedimientos a los que se someta durante este estudio de investigación

¿Por qué se usa su información de contacto y médica personal?

Su información de contacto personal es importante para que el equipo de investigación pueda comunicarse con usted durante el estudio. Su información médica personal y los resultados de pruebas y procedimientos se recopilan como parte de este estudio de investigación. En algunas situaciones, su información médica personal podría usarse para ayudar a guiar su tratamiento médico.

¿Qué parte de nuestro personal puede usar o revelar su información médica personal?

Las siguientes personas pueden usar o revelar su información médica personal para este estudio de investigación:

El investigador principal y el equipo del estudio del investigador

Los integrantes autorizados del personal de UPHS y la Facultad de Medicina, y las oficinas de asistencia de University of Pennsylvania, quienes podrían necesitar su información para cumplir con sus obligaciones (por ejemplo, para supervisar y monitorear la investigación, para brindar tratamiento, para asuntos contables o de facturación, etc.).

¿Qué personas fuera de UPHS y la Facultad de Medicina podrían recibir su información médica personal?

Como parte del estudio, el investigador principal, el equipo del estudio y otras personas enumeradas anteriormente podrían revelar su información médica personal, incluidos los resultados de las pruebas y los procedimientos del estudio de investigación. Esta información puede revelarse a aquellas personas enumeradas a continuación:

Personas u organizaciones responsables de la administración del estudio:

- Patrocinador farmacéutico (Merck Sharp & Dohme Corp): Esta es la compañía que suministra los medicamentos para el estudio. La información referida a la seguridad y los efectos adversos debe recopilarse y monitorearse.
- Organizaciones de investigación por contrato: Los monitores visitarán el centro con regularidad para revisar los datos y asegurar la precisión y exhaustividad de la información antes de que se analicen los datos.

Organizaciones de supervisión normativa y de seguridad.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y las agencias reguladoras de otros países.

La Oficina de Protección para Investigaciones en Seres Humanos (Office of Human Research Protections).

El comité de monitoreo del estudio.

Schulman Institutional Review Board.

Después que se revele su información de salud personal a otros fuera de a UPHS o la Facultad de Medicina, ya no estará protegida por la normativa federal de protección de la privacidad. Los datos se informan al patrocinador en Formulario de reporte de caso que lo identifican con un número del estudio único y no con su nombre ni número de expediente médico. La información respecto de su salud, como los efectos secundarios de los medicamentos del estudio que experimente se informarán solamente con un número codificado. Todas las muestras para el análisis se etiquetarán con su número del estudio, número de visita y fecha de su visita.

El investigador principal o el personal del estudio le informarán si se agrega alguien a la lista anterior durante su participación activa en el ensayo. Todos los agregados estarán sujetos a los procedimientos que University of Pennsylvania desarrolló para proteger su privacidad.

¿Cuánto tiempo podrán UPHS y la Facultad de Medicina usar y revelar su información médica personal?

Su autorización para usar su información médica protegida para este estudio en particular no caduca.

Su información puede conservarse en un depósito de la investigación (base de datos). Sin embargo, UPHS y la Facultad de Medicina no pueden reutilizar ni volver a revelar la información recopilada en este estudio para fines que no sean del estudio, con la siguiente excepción:

- Usted dio su autorización por escrito para que esto se haga.

- La Junta de Revisión Institucional de University of Pennsylvania da su permiso después de asegurar que se tomaron los recaudos para salvaguardar su privacidad de manera adecuada.
- Según lo permite la ley.

¿Podrá usted tener acceso a sus expedientes?

Usted podrá acceder a parte o la totalidad de sus expedientes médicos después de que termine el estudio. El investigador principal no está obligado a entregarle información de la investigación que no forme parte de sus expedientes médicos.

¿Puedo cambiar de parecer?

Sí, en cualquier momento puede retirar su aprobación para permitir el uso y la revelación de su información médica personal como se describe aquí. Debe hacerlo por escrito al investigador principal a la dirección que figura en la primera página. Aunque retire su permiso, en la medida en que sea necesario para el estudio podremos seguir usando la información médica personal que se recopiló antes de que recibiéramos su solicitud por escrito para retirarlo. Si retira su autorización para usar su información médica personal, se lo retirará del estudio de investigación.

Si retira su permiso para usar cualquier muestra de sangre o tejido obtenido para este estudio, el patrocinador podría necesitar retener y usar las muestras que ya se hayan recopilado para cumplir con las obligaciones normativas y para mantener la integridad científica del estudio.

Se le entregará una copia de esta Autorización en virtud de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros Médicos (Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA) para el sujeto de una investigación que describe sus derechos a la confidencialidad y la privacidad para este estudio. También se le entregará la Notificación de las Prácticas de Privacidad de UPHS que contiene más información sobre la privacidad de su información médica personal.

¿QUÉ ES UN EXPEDIENTE MÉDICO ELECTRÓNICO?

Un expediente médico electrónico (Electronic Medical Record, EMR) es una versión electrónica del expediente de su atención dentro de un sistema de salud. Un EMR es simplemente una versión en computadora de su expediente médico en papel.

Si recibe atención o la ha recibido dentro de University of Pennsylvania Health System (UPHS) (como paciente ambulatorio u hospitalizado) y está participando en un estudio de investigación en University of Pennsylvania, los resultados de los procedimientos relacionados con la investigación (es decir, análisis de laboratorio, estudios por imágenes y procedimientos clínicos) podrían colocarse en un EMR existente que mantiene UPHS.

Si nunca ha recibido atención dentro de UPHS y está participando en un estudio de investigación de University of Pennsylvania que usa los servicios de UPHS, se creará un

EMR para usted con el fin de mantener todos los resultados de los procedimientos que se le realicen como parte de este estudio de investigación. La creación de este EMR es obligatoria para que pueda participar en este estudio. A fin de crear su EMR, el equipo del estudio necesitará obtener información básica sobre usted que sería similar a la información que proporcionaría la primera vez que visite un hospital o instalación médica (es decir, su nombre, el nombre de su médico de cabecera, el tipo de seguro que tiene). Los resultados de los procedimientos de la investigación realizados como parte de su participación en el estudio (es decir, análisis de laboratorio, estudios por imágenes y procedimientos clínicos) podrían colocarse en este EMR.

Una vez colocados en su EMR, estos resultados están accesibles para que los integrantes apropiados del personal de UPHS que no son parte del equipo de investigación puedan verlos. La información dentro de su EMR también puede compartirse con otras personas que UPHS determine como apropiadas para tener acceso a su EMR (por ejemplo, compañías de seguros de salud, proveedores de discapacidad, etc.).

¿Qué sucede si decido retirarme del estudio?

Su decisión de participar en esta extensión del estudio es voluntaria. Puede optar por retirarse de la extensión del estudio en cualquier momento notificándolo al médico del estudio, sin por ello sufrir sanciones ni perder los beneficios a los que tenga derecho. Si decide dejar de tomar el medicamento del estudio, hable con el médico o el personal del estudio para que lo pueda hacer sin riesgos. Si en algún momento considera la posibilidad de retirarse de la extensión del estudio, puede decidir si está dispuesto a seguir dando información o no. Si decide darla, esto sería útil para los objetivos del estudio. Para ayudarlo a decidir, el médico o el personal del estudio pueden indicarle cuáles procedimientos del estudio tendrá que hacer y qué información se recopilará si deja de tomar el medicamento del estudio pero opta por seguir en la extensión del estudio.

¿Se incluirá información acerca de este ensayo en un banco de datos de registro?

De conformidad con las leyes de EE. UU., en <http://www.ClinicalTrials.gov>, habrá una descripción de este estudio clínico. Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo. A lo sumo, incluirá un resumen de los resultados. Usted puede realizar búsquedas en este sitio web en cualquier momento.

¿A quién debo llamar si quiero hacer preguntas acerca de los siguientes temas?

- El estudio: al médico del estudio al número de teléfono indicado en la página uno de este documento de consentimiento.
- Una lesión relacionada con el estudio: al médico del estudio al número de teléfono indicado en la página uno de este documento de consentimiento. Si acude al hospital o a la sala de emergencias, informe al médico que lo atiende que está participando en un estudio de investigación.
- Mis derechos como sujeto de investigación o quejas sobre el estudio: llame a Schulman Institutional Review Board al 1-888-557-2472 en horas de oficina, de lunes a viernes de 8:00 a. m. a 6:00 p. m., hora del Este. Puede escribir a: Schulman Institutional Review Board, 4445 Lake Forest Drive, Suite 300, Cincinnati, Ohio 45242.

Todas las demás disposiciones del documento de consentimiento original siguen vigentes.

Con mi firma abajo declaro aceptar lo siguiente:

- He leído este documento de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas a las cuales he recibido respuesta.
- Entiendo que participar en este estudio es un acto voluntario.
- Otorgo mi permiso para usar y compartir mi información médica del modo que se describe en este documento.
- Puedo decidir no participar en este estudio o abandonarlo en cualquier momento avisando al médico del estudio. No sufriré sanción alguna ni perderé ninguno de los beneficios a los que tenga derecho.
- Es posible que deba retirarme del estudio sin mi consentimiento si necesito otro tratamiento, no cumpla el plan del estudio, sufro una lesión relacionada con el estudio o por cualquier otro motivo.
- Si me retiro del estudio por cualquier motivo, el médico del estudio puede pedirme que me someta a algunas pruebas de finalización del estudio.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento.

 Nombre en letra de imprenta del sujeto

 Firma del sujeto

 Fecha
(MM/DD/AAAA)

 Nombre en letra de imprenta de la persona
que explicó el consentimiento

 Firma de la persona que
explicó el consentimiento

 Fecha
(MM/DD/AAAA)
CONSENTIMIENTO PARA LOS SUJETOS QUE NO PUEDEN LEER

El sujeto del estudio ha manifestado que no puede leer. Un integrante del personal del estudio le ha leído y le ha explicado el documento de consentimiento al sujeto, y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas al personal del estudio.

 Nombre en letra de imprenta del testigo imparcial

 Firma del testigo imparcial*

 Fecha

*Testigo imparcial: una persona sin vinculación con el estudio clínico que no puede ser influenciada indebidamente por las personas que participan en el estudio, que asiste al proceso de consentimiento informado si el sujeto o su representante legalmente aceptable no pueden leer, y que lee el consentimiento informado, así como cualquier otra información escrita que se proporcione al sujeto. **Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance**



TRANSPERFECT

I, Yukimi Harada, hereby certify that the following is, to the best of my knowledge and belief, a true and accurate translation of the following document, "Tebas Main (UofPenn) 07-28-2017 MERGED" and "Tebas Extension (UofPenn) 07-28-2017 MERGED" from English into Spanish (LA).

Protocol Number: MK-1439A-021

IRB Number: 201502266

Principal Investigator: Pablo Tebas, MD

Material Type: Initial Approval

Yukimi Harada

Dated: Tuesday, January 23, 2018

LANGUAGE AND TECHNOLOGY SOLUTIONS FOR GLOBAL BUSINESS

THREE PARK AVENUE, 39TH FLOOR, NEW YORK, NY 10016 | T 212.689.5555 | F 212.689.1059 | WWW.TRANSPERFECT.COM

OFFICES IN 90 CITIES WORLDWIDE