

REFERENCIA: ESTUDIO DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, MULTICÉNTRICO Y CON EXTENSIÓN ABIERTA PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE SRP-4045 Y SRP-4053 EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

PROTOCOLO Nº: 4045-301

I. Compromiso del Patrocinador

Sarepta Therapeutics, Inc. se compromete a cumplir con lo establecido en la Ley 20.850 (“Ley Ricarte Soto”), sobre el derecho de los pacientes a la continuidad del tratamiento recibido luego de terminado el ensayo clínico (Artículo 17) y por el tiempo que persista su utilidad terapéutica” (Artículo 111 C).

Además, para asegurar la equidad de acceso al tratamiento del estudio, los participantes en el estudio 4045-301 serán elegibles para participar en la extensión del estudio 4045-302 (“programa de acceso expandido” /EAPs: Extended Access Programs), lo que les permitirá recibir el tratamiento del estudio hasta la conclusión del estudio, la aprobación del fármaco en Chile o el acceso local al paciente (si el fármaco del estudio aún no está disponible comercialmente), lo que ocurra primero.

De esta manera y como lo indica la Ley, todos los pacientes que hayan participado en el estudio 4045-301, y lo hayan completado tendrán acceso posterior de forma gratuita hasta que el fármaco esté disponible comercialmente y accesible localmente, siempre y cuando:

- existen pruebas de un beneficio clínico continuado para el paciente y el paciente da su consentimiento para continuar con el tratamiento, y
- no existen opciones de tratamiento alternativas comparables o satisfactorias disponibles o un cambio en el tratamiento supone un riesgo para el paciente, y
- dicha disposición está permitida conforme a las leyes y normativas locales.
- Sarepta Therapeutics, Inc. fabrica el fármaco.

A diferencia de los estudios Fase I en voluntarios sanos, las terapias experimentales se aplican en pacientes afectados por enfermedades graves y progresivas para las cuales no hay tratamiento disponible, por lo cual su participación en estos estudios tiene expectativas terapéuticas muy limitadas, y marcada incertidumbre sobre riesgos de efectos secundarios y complicaciones. Dada la constelación de estos factores, un posible efecto benéfico debe ser proporcionado más allá del término de la investigación y por todo el tiempo que sea médicamente indicado como lo requiere la Ley 20.850.

Atentamente.

Jennifer Campos
Gerenta sénior de ensayos clínicos

II. Especificaciones Locales para el Desarrollo del estudio en Chile durante la pandemia COVID-19.

1. Adherencia al protocolo:

Anticipamos que el número de desviaciones del protocolo aumentará durante este período. Como siempre, es muy importante que el investigador principal los documente por completo e informe al comité de ética, según corresponda. Sarepta no puede emitir ninguna exención de protocolo prospectiva. Dicho esto, Sarepta apoyará los centros, cuando sea aceptable según la regulación local, y las guías del Comité de Ética para abordar de manera prospectiva ciertas situaciones que probablemente afecten a los sitios y a los pacientes en los estudios individuales.

2. Seguro:

Sarepta Therapeutics, Inc., ha contratado la cobertura de un seguro de acuerdo con las regulaciones de la Ley N ° 20.120 y la Ley N ° 20.850. El seguro cubre los daños a la salud del participante del estudio debido a medidas realizadas durante el estudio que pueden atribuirse razonablemente a su participación en el estudio.

El Investigador Principal tendrá guardado en el centro de estudio una copia del documento del seguro para que el paciente, sus padres o su representante legal tengan acceso a revisarlo cuando lo requieran.

La póliza del seguro fue incluida en el sometimiento inicial del estudio: con fecha de vigencia 01Dic2019 hasta 31Dic2023, emitida por Southbridge Compañía de Seguros Generales.

3. Guía para la toma de consentimiento informado remoto:

En ciertos casos, es posible que se requiera el consentimiento remoto o virtual. Si la institución tiene un proceso aprobado y establecido para esto, cumpla con sus prácticas locales. Si su institución no tiene un proceso descrito, Sarepta recomienda lo siguiente:

- Un formulario de consentimiento / asentimiento informado, según las circunstancias debe ser enviado por correo electrónico al paciente / sus padres, cuidadores o representante legal antes de la discusión.
- El centro se comunicará con el paciente o su cuidador mediante una llamada telefónica para documentar la voluntad del paciente de continuar con los procedimientos nuevos o modificados.

El investigador principal y el personal del centro deberán explicar en forma breve y simple en qué consiste el estudio, invitándole a participar. Se debe informar que puede hablar con alguien con quien se sienta cómodo acerca de la investigación y que puede tomarse el tiempo que desee para reflexionar si quiere o no participar. Es importante establecer claramente que la participación es voluntaria, de manera tal que toda información siguiente sea entendida dentro de este contexto.

- La comunicación verbal del consentimiento se documentará en la ficha del paciente.
- Un formulario de consentimiento / asentimiento/ anexo de consentimiento, según las circunstancias, debe ser enviado por correo electrónico al paciente / sus padres, cuidadores o representante legal antes de la discusión.
- El paciente dará su consentimiento según los procedimientos estándar una vez que las circunstancias sean favorables y el paciente pueda regresar al centro.

Una vez que el paciente pueda volver al centro, se le entregará una copia del documento completo de Consentimiento Informado tanto a él como a sus padres, cuidadores o representante legal, según corresponda.

4. Visitas al centro:

Los pacientes que viajan hacia y desde sus centros para visitas programadas deben ser evaluados, y queda a criterio del investigador determinar si es aconsejable llevar al paciente al centro. Considere también el servicio de automóvil, que Greenphire puede organizar como una opción para los pacientes y los cuidadores cuando el transporte público no esté disponible o no sea seguro para esta población de pacientes dadas las circunstancias.

III. Otras consultas del comité:

1. Placebo:

Aunque este es un estudio controlado con placebo, es importante tener en cuenta que ningún participante recibirá solo placebo en ningún momento. El tratamiento con SRP-4045 / SRP-4053 se agregará a la medicación de referencia habitual del participante para la DMD, como por ejemplo: corticoides orales.

En este tipo de protocolos de terapia experimental, los posibles beneficios médicos son a tal punto prioritarios, que no deberían ser condicionados por consideraciones de método. En este caso, este ensayo es de tipo terapéutico, por lo que está diseñado para que el paciente continúe recibiendo todos los cuidados clínicos que requiere, además de ser protegido por la probidad técnica y ética del protocolo.

En resumen, actualmente no hay disponible ningún agente apropiado que pueda reemplazar al placebo en este estudio. Considerando los propósitos del estudio y las opciones de tratamiento actualmente disponibles, consideramos que el uso de placebo en este estudio está justificado.

2. Golodirsén:

Golodirsén obtuvo la aprobación acelerada en EE. UU. recién en diciembre de 2019. La aprobación acelerada se basó en un aumento estadísticamente significativo en la producción de distrofina en el músculo esquelético observado en pacientes tratados con golodirsén, y no en la eficacia clínica en aquellos pacientes que son susceptibles al exón 53.

Por tanto, el objetivo del estudio ESSENCE (4045-301) y la necesidad de realizar un ensayo controlado con placebo, no es comparar la eficacia clínica entre Casimersén (SRP-4045) y Golodirsén (SRP-4053), sino que confirmar la eficacia clínica mediante la medición de resultados clínicos: *“evaluar el efecto de SRP-4045 y SRP-4053 (grupo activo combinado) en comparación con el placebo en la deambulación, la resistencia y la función muscular, según lo medido en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT)”*, como se indica en el Protocolo SA 9 v10.0 del 27 de febrero de 2019.

3. Puerto subcutáneo:

El uso del puerto es **opcional** en este estudio, el investigador principal evaluará la factibilidad de su implementación en aquellos pacientes que lo pudieran necesitar según su criterio médico. El uso de un

puerto subcutáneo puede reducir la carga para el paciente al permitir un puerto central para la administración de los tratamientos del estudio y las obtenciones de muestras de sangre.

El uso de anticoagulantes para la implantación del puerto también es *opcional*, ya que Sarepta deja a decisión del investigador principal y los requisitos institucionales/locales la ubicación y el uso adecuados del puerto. **El uso de un puerto no es un procedimiento requerido según el protocolo.**

Se adjunta documento que explica el procedimiento de implantación y sus características.