

1. ELEMENTOS CLAVE DEL ESTUDIO

1.1. Sinopsis

Título del protocolo:	Estudio De Incremento De La Dosis, Aleatorizado, Y Controlado De Nusinersen (BIIB058) En Participantes Con Atrofia Muscular Espinal
Número de protocolo:	232SM203
Número de versión:	4
Nombre del tratamiento del estudio:	Nombre de la investigación: BIIB058 Nombre genérico: Nusinersen Nombre comercial: Spinraza
Fase del estudio:	2/3
Indicación del estudio:	Atrofia muscular espinal (AME)
Fundamentos del estudio:	Los resultados de eficacia y seguridad en todo el programa de desarrollo clínico de nusinersen han demostrado un perfil de beneficio-riesgo positivo general de nusinersen en una amplia gama de fenotipos de AME y poblaciones de pacientes. Nusinersen está aprobado en Estados Unidos, Europa y otros países y regiones para el tratamiento de la AME en pacientes pediátricos y adultos en dosis recomendadas de 12 mg administradas en 3 dosis de carga en intervalos de 14 días, una cuarta dosis de carga 30 días después de la tercera dosis y dosis de mantenimiento cada 4 meses a partir de entonces. Los análisis de farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) indican que una exposición mayor al fármaco nusinersen que la alcanzada con la dosis de 12 mg en pacientes con AME puede producir un beneficio aún mayor en la función motora. Además, las simulaciones y modelados de PK identificaron regímenes de administración de la dosis que alcanzan una exposición mayor al fármaco más rápidamente. Por lo tanto, este estudio se lleva a cabo para investigar la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y la PK de una dosis de 50/28 mg de nusinersen (dosis de carga de 50 mg; dosis de mantenimiento de 28 mg) y un régimen de administración de la dosis dirigido para alcanzar una exposición mayor al fármaco más rápidamente. Este estudio se realizará en participantes con AME genéticamente confirmada.

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

Fundamentos para la selección de la dosis y el cronograma:

La PK, la seguridad y la eficacia clínicas de nusinersen se han evaluado en una cantidad de poblaciones de pacientes (ocurrencia en la infancia [ocurrencia de síntomas de AME a los ≤ 6 meses (≤ 180 días) de edad], ocurrencia tardía [ocurrencia de los síntomas de AME a los > 6 meses (> 180 días) de edad] y presintomáticos). El régimen de dosificación aprobado de nusinersen es de 12 mg administrados en 4 dosis de carga durante un periodo de 2 meses seguido de dosis de mantenimiento cada 4 meses a partir de entonces. En el programa de desarrollo original, se evaluaron 2 regímenes de administración de dosis diferentes (4 dosis de carga seguidas de dosis de mantenimiento cada 4 meses y 3 dosis de carga seguidas de dosis de mantenimiento cada 6 meses) en los estudios controlados con simulación. Los resultados de estos estudios, la PK poblacional y el modelado de exposición-respuesta, y los estudios de seguridad en primates no humanos se usaron como la base para seleccionar los regímenes de administración de dosis en este estudio.

Un análisis exploratorio de la relación exposición-respuesta llevado a cabo en participantes con AME de ocurrencia en la infancia (estudio CS3A, $n = 20$, edad 38 días a 8 meses) mostró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la exposición de nusinersen en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la función motora (p. ej., calificaciones de la Prueba para lactantes con trastornos neuromusculares del Hospital de Niños de Filadelfia [CHOP INTEND]). Los análisis adicionales en la misma población de pacientes de los estudios CS3A y CS3B ($n = 80$, edad 30 días a 8 meses) mostraron que la exposición del LCR en estado casi estable (aproximadamente 10 ng/ml) se aproximó cercanamente a la concentración prevista por el modelo en el 50 % del efecto biológico máximo observado (EC_{50}) usando CHOP INTEND (cambio con respecto al inicio) como el criterio de valoración de eficacia principal. Estos resultados sugieren que la eficacia clínica adicional puede ser posible con un aumento de exposición de nusinersen en el sistema nervioso central (SNC). Bajo la supuesta linealidad de la PK, el aumento de la dosis de nusinersen a 24 mg, con una frecuencia de administración de la dosis de 4 dosis de carga seguidas de dosis de mantenimiento administradas cada 4 meses, debería aumentar de forma eficaz la concentración valle (C_{valle}) en el LCR en estado estacionario a aproximadamente 20 ng/ml. Esta concentración es comparable a la concentración prevista en el 90 % del efecto biológico máximo observado (EC_{90}) de la población con AME de ocurrencia en la infancia. Este supuesto está respaldado por los resultados de toxicocinética de nusinersen en primates no humanos, que mostró una PK casi proporcional a la dosis en el

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

plasma y los tejidos del SNC (sitio objetivo de acción) hasta 15 mg (dosis equivalente para seres humanos de 150 mg). Es importante destacar que la respuesta máxima a partir de los datos clínicos existentes es limitada debido a que 12 mg fue la dosis más alta administrada en seres humanos y la mayoría de los conjuntos de datos están dentro del rango C_{valle} en el LCR de 5 a 15 ng/ml; por lo tanto, no se recomienda la extrapolación de la respuesta de eficacia por sobre 20 ng/ml. La relación de PK/PD hasta ahora se ha demostrado principalmente en la población con AME de ocurrencia en la infancia. Sin embargo, la misma relación positiva de PK/PD se espera en todos los tipos de AME y los grupos etarios de pacientes, debido a que comparten el mismo mecanismo de enfermedad. Esto está respaldado por el análisis de correlación preliminar del Estudio 232SM202, que mostró una relación positiva entre la C_{valle} en el LCR y los puntajes de hitos motores totales en pacientes con AME de ocurrencia en la infancia y tardía que recibieron 12 mg de nusinersen como 4 dosis de carga seguidas de dosis de mantenimiento cada 4 meses.

Mediante el uso de 20 ng/ml como la concentración clínica objetivo de la C_{valle} en el LCR y los perfiles de PK previstos en el LCR a partir de 24 mg de nusinersen (4 dosis de carga seguidas de dosis de mantenimiento cada 4 meses) como el régimen de administración de la dosis de referencia, se realizaron simulaciones para evaluar los escenarios de dosificación adicionales con dosis más altas y frecuencia reducida de la dosis de carga. No se realizó una evaluación adicional de la frecuencia de administración de la dosis de mantenimiento porque el modelado previo mostró que una frecuencia de administración de la dosis de cada 4 meses mantuvo mejor la concentración en el LCR alcanzada en estado estacionario. Suponiendo la linealidad de la PK, se realizaron simulaciones PK en poblaciones de AME de ocurrencia en la infancia y tardía después de 2 años de tratamiento usando un modelo de PK poblacional desarrollado a partir de los pacientes en todo el rango etario de ≤ 6 meses a 18 años de edad. En relación con el régimen de administración de la dosis de referencia, se identificó que tanto los 28 mg administrados como 3 dosis de carga (quincenal) y los 50 mg administrados como 2 dosis de carga (quincenal), cada una seguida de dosis de mantenimiento de 28 mg cada 4 meses, alcanzaron la C_{valle} en el LCR deseada (alrededor de 20 ng/ml) más rápidamente. La administración de 28 mg de nusinersen como 3 dosis de carga (quincenal) tuvo una concentración máxima ($C_{\text{máx.}}$) en el LCR prevista comparable al régimen de administración de la dosis de referencia, mientras que el régimen de administración de la dosis de 50 mg sobrepasó la predicción de la $C_{\text{máx.}}$ del régimen de administración de la dosis de referencia. Se han llevado a cabo

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

estudios de toxicología en primates no humanos que evaluaron el equivalente en primates no humanos de las dosis de 28 y 50 mg, y estos respaldan la seguridad de estas dosis en un estudio clínico. Por lo tanto, se recomendaron para evaluación clínica adicional la dosis de 28 mg (administrada como 3 dosis de carga a intervalos quincenales), la dosis de 50 mg (administrada como 2 dosis de carga a intervalos quincenales) y la dosis de 28 mg de mantenimiento.

El bolo único en la Parte C es respaldado por las simulaciones de PK que mostraron que un régimen de administración de dosis con ajuste de la dosis de una dosis de carga única (50 mg) seguido de dosis de mantenimiento de 28 mg cada 4 meses a partir de entonces alcanzaron y mantuvieron la concentración objetivo de C_{valle} mayor en el LCR (alrededor de 20 ng/ml) en las poblaciones representativas con para AME de ocurrencia tardía y ocurrencia en la infancia, respectivamente. Las exposiciones previstas de los regímenes de administración de la dosis de ajuste de la dosis propuestos están cubiertas por los niveles demostrados como seguros en primates no humanos.

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

Objetivos y criterios de valoración del estudio

Objetivo principal de la Parte B

Examinar la eficacia clínica de nusinersen administrado intratecalmente en dosis más altas a los participantes con AME, medida por el cambio en el puntaje total de CHOP INTEND

Criterio de valoración principal

AME de ocurrencia en la infancia

- Cambio con respecto al inicio hasta el Día 183 en el puntaje total de CHOP INTEND, que representa la mortalidad/abandono mediante la prueba conjunta de categorías

Objetivos secundarios de la Parte B

Examinar la eficacia clínica de nusinersen administrado intratecalmente a dosis más altas a los participantes con AME

Criterios de valoración secundarios

AME de ocurrencia en la infancia

- Proporción de participantes con respuesta en el Día 302 respecto del Examen neurológico de lactantes de Hammersmith (HINE), Sección 2 de hitos motores
- Cambio con respecto al inicio hasta el Día 302 en el puntaje total de HINE, Sección 2 de hitos motores, que representa la mortalidad/abandono mediante la prueba conjunta de categorías
- Tiempo hasta la muerte o ventilación permanente (traqueostomía o ≥ 16 horas de ventilación/día continuamente por >21 días en ausencia de un evento agudo reversible [[Apéndice A](#)])
- Tiempo hasta la muerte (supervivencia general)

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

AME de ocurrencia tardía

- Cambio con respecto al inicio en el puntaje de la Escala motora funcional de Hammersmith: puntaje expandido (HFMSE)
- Cambio con respecto al inicio en el puntaje del Módulo revisado de extremidades superiores (RULM)
- La cantidad total de nuevos hitos motores de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Cambio con respecto al inicio en la Evaluación de la experiencia del cuidador respecto a la enfermedad neuromuscular (ACEND)
- Cambio con respecto al inicio en el Inventario de calidad de vida pediátrica™ (PedsQL)

Examinar la seguridad y tolerabilidad de nusinersen administrado intratecalmente en dosis más altas a participantes con AME

- Incidencia de eventos adversos (EA), incluidos eventos adversos serios (EAS)
- Cambios desde el inicio en los parámetros de laboratorio clínico, electrocardiogramas (ECG) y signos vitales
- Cambio en los parámetros de crecimiento
- Cambios desde el inicio en los parámetros de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada [aPTT], tiempo de protrombina [PT] e índice internacional normalizado [INN])
- Cambio en la proteína total en orina
- Cambio con respecto al inicio en los resultados del examen neurológico
- La proporción de participantes con un recuento de plaquetas posterior al inicio por debajo del límite inferior de la

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

Examinar el efecto de nusinersen administrado intratecalmente en dosis más altas en comparación con la dosis aprobada actualmente en participantes con AME

normalidad en al menos 2 mediciones consecutivas

- La proporción de participantes con un intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) posterior al inicio de >500 ms y un aumento con respecto al inicio hasta cualquier punto temporal posterior al inicio en el QTcF de >60 ms
- Cantidad y duración de las hospitalizaciones
- Impresión global clínica de cambio (CGIC) [médico, cuidador] en el Día 302
- Cantidad de eventos respiratorios serios
- Proporción del tiempo con ventilación (población con AME de ocurrencia en la infancia)
- Uso de respirador
- Cambio en la escala de Evaluación del padre/la madre de la capacidad de tragar (PASA)

Objetivo principal de las Partes A y C

Examinar la seguridad y tolerabilidad de nusinersen administrado intratecalmente en dosis más altas a participantes con AME

Criterios de valoración principales

- Incidencia de EA, incluidos EAS
- Cambios desde el inicio en los parámetros de laboratorio clínico, ECG y signos vitales
- Cambio en los parámetros de crecimiento
- Cambios desde el inicio en los parámetros de coagulación (aPTT, PT e IIN)
- Cambio en la proteína total en orina
- Cambio con respecto al inicio en los resultados del examen neurológico
- La proporción de participantes con un recuento de plaquetas posterior al inicio por debajo del límite inferior de la

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

normalidad en al menos 2 mediciones consecutivas

- La proporción de participantes con un intervalo QTcF posterior al inicio de >500 ms y un aumento con respecto al inicio hasta cualquier punto temporal posterior al inicio en el QTcF de >60 ms

Objetivos secundarios de las Partes A y C

Examinar la eficacia clínica de nusinersen administrado intratecalmente en dosis más altas en participantes con AME

Examinar el efecto de nusinersen administrado intratecalmente en dosis más altas en participantes con AME

Criterios de valoración secundarios

Partes A y C:

- Cambio con respecto al inicio en el puntaje HFMSE
- Cambio con respecto al inicio en el puntaje de RULM
- La cantidad total de nuevos hitos motores de la OMS
- Cambio con respecto al inicio en ACEND
- Cambio con respecto al inicio en PedsQL

Parte C solamente:

- Cambio con respecto al inicio en CHOP INTEND
- Cambio con respecto al inicio en HINE, Sección 2 de hitos motores

Partes A y C:

- Cantidad y duración de las hospitalizaciones
- CGIC (médico, cuidador) en el Día 302
- Cantidad de eventos respiratorios serios
- Uso de respirador
- Cambio en la escala PASA (Parte A solamente)

Los objetivos y criterios de valoración exploratorios se incluyen en la Sección 4.

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

Diseño del estudio: Este es un estudio de 3 partes (Partes A, B y C) en el cual a los participantes se les realizará un seguimiento durante aproximadamente 10 a 13 meses después de la primera dosis del tratamiento del estudio. Después de la finalización de este estudio, todos los participantes elegibles pueden elegir enrolarse en un estudio de extensión a largo plazo, separado; aprobación del estudio pendiente de parte de los comités de ética y las autoridades reguladoras correspondientes. En lo que respecta a los participantes que se transfieren de la Parte B, esto se hará sin la apertura del ciego del grupo de tratamiento de los participantes.

La Parte A es una evaluación de seguridad de etiqueta abierta. Seis participantes con AME de ocurrencia tardía que tienen de 2 a ≤ 15 años de edad, inclusive, al momento de la firma del consentimiento informado, recibirán 3 dosis de carga de 28 mg de nusinersen en los Días 1, 15 y 29, seguidas de 2 dosis de mantenimiento de 28 mg en los Días 149 y 269. Los participantes permanecerán en la clínica durante al menos 24 horas después de cada dosis. Se utilizará un enfoque de dosificación centinela, en el que el primer participante será enrolado y tratado con 28 mg de nusinersen. A partir de la disponibilidad de datos de seguridad a las 72 horas después de la primera dosis de carga en el primer participante, el investigador y el patrocinador revisarán los datos de este participante antes de que los siguientes 5 participantes sean enrolados. Solamente 1 participante puede recibir su primera dosis del tratamiento del estudio en un día determinado.

Después de que 6 participantes hayan completado el periodo de carga (es decir, cuando el último participante tenga datos de seguridad disponibles hasta la visita del Día 64), un comité independiente de monitoreo de datos (IDMC) revisará los datos de seguridad disponibles a fin de recomendar si se puede iniciar la Parte B. Si el patrocinador lo considera necesario, se podrán enrolar más participantes en la Parte A para garantizar que se disponga de datos suficientes para la evaluación de seguridad antes de la inscripción de participantes en la Parte B. Los detalles sobre la revisión de los datos por parte del IDMC se encuentran en el estatuto del IDMC. Mientras tanto, los participantes en la Parte A procederán a una dosificación de mantenimiento sin interrupción. Obsérvese que el IDMC puede recomendar interrumpir el estudio en función de los hallazgos de seguridad.

La Parte B constará de un periodo de tratamiento fundamental, a doble ciego, con control activo con 2 o 4 dosis de carga de nusinersen (para los grupos de control de 50/28 mg, respectivamente) administradas por vía intratecal seguidas de dosis

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

de mantenimiento aproximadamente cada 4 meses a partir de entonces. Se aleatorizarán hasta 126 participantes con AME de ocurrencia en la infancia o tardía en una relación 1:2 para recibir el régimen de administración de la dosis actualmente aprobado de 4 dosis de carga de 12 mg de nusinersen administradas por vía intratecal (Días 1, 15, 29 y 64) seguidas de 2 dosis de mantenimiento de 12 mg en los Días 183 y 279 (grupo de control) o 2 dosis de carga de 50 mg de nusinersen administradas por vía intratecal (Días 1 y 15) seguidas de 2 dosis de mantenimiento de 28 mg en los días 135 y 279 (grupo de 50/28 mg). A fin de mantener el ciego, 1 procedimiento simulado se administrará en el grupo de control en los Días 135 y 3 procedimientos simulados se administrarán en el grupo de 50/28 mg en los Días 29, 64 y 183 a fin de garantizar el mismo cronograma de visitas de administración de la dosis que el grupo de control. Los participantes permanecerán en la clínica durante al menos 24 horas después de cada tratamiento del estudio o procedimiento simulado.

Una vez que se haya enrolado el decimoquinto participante en la Parte B y haya recibido la primera dosis del tratamiento del estudio, no se administrará la dosis a ningún participante nuevo en la Parte B hasta la revisión del IDMC. El IDMC revisará los datos sin ciego de los primeros 15 participantes de la Parte B que hayan completado la visita del Día 29 (a fin de alcanzar 6 o más participantes que hayan recibido 50 mg en el grupo de 50/28 mg, a la vez que se mantiene el ciego para el resto del equipo del estudio). Esta revisión incluirá los datos de seguridad hasta la visita del Día 29 como mínimo y todos los datos individuales de concentración de nusinersen en LCR y plasma de estos participantes, incluidas las muestras del Día 15 como mínimo. La administración de la dosis para los participantes restantes de la Parte B y la administración en la Parte C solo ocurrirán después de que esta revisión se haya completado, siempre que no se identifiquen inquietudes de seguridad. Obsérvese que el IDMC puede recomendar interrumpir el estudio en función de los hallazgos de seguridad.

En la Parte C, se enrolarán alrededor de 20 participantes. Son elegibles los participantes de cualquier edad o estado de la AME que ya hayan iniciado el tratamiento con nusinersen y hayan estado recibiendo la dosis aprobada de 12 mg durante, al menos, 1 año antes de ingresar en este estudio. Se intentará enrolar por lo menos 8 pero no más de 12 participantes de ≥ 18 años de edad (los participantes de ≥ 18 años de edad deben ser ambulatorios). Se podrán enrolar hasta 5 participantes con escoliosis grave y/o contracturas graves en la Parte C después de consultar al monitor

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

médico. Los participantes recibirán una única dosis en bolo de 50 mg (que debe ser administrada 4 meses \pm 14 días después de su dosis de mantenimiento más reciente de 12 mg) seguida de 2 dosis de mantenimiento de 28 mg en los Días 121 y 241. Los participantes en la Parte C permanecerán en la clínica durante al menos 24 horas después de la primera dosis (bolo) para los propósitos de completar las evaluaciones del estudio.

Ubicación del estudio: Se planifican aproximadamente 65 centros en todo el mundo.

Población del estudio: Este estudio se realizará en los participantes que cumplan con los siguientes criterios:

- Partes A, B y C:
 - Documentación genética de AME 5q (deleción del gen homocigoto, mutación o heterocigoto compuesto)
- Parte A:
 - Participantes con AME de ocurrencia tardía, de 2 a \leq 15 años de edad, inclusive, al momento del consentimiento informado
- Parte B:
 - Participantes con AME de ocurrencia en la infancia, de >1 semana a ≤ 7 meses (≤ 210 días) en el momento del consentimiento informado
 - Participantes con AME de ocurrencia tardía, de 2 a <10 años de edad al momento del consentimiento informado
- Parte C:
 - Hombres y mujeres de cualquier edad (los individuos de ≥ 18 años de edad al momento de la selección deben ser ambulatorios)
 - Haber estado recibiendo tratamiento con nusinersen durante, al menos, 1 año antes de ingresar en este estudio

Los criterios detallados se describen en la Sección 6.

Cantidad planificada de participantes: Incluidas los 3 partes (A, B y C), es posible enrolar aproximadamente 152 participantes.

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

Grupos de tratamiento:

- Parte A: Seis pacientes con AME de ocurrencia tardía recibirán 3 dosis de carga de 28 mg de nusinersen administradas intratecalmente en los Días 1, 15 y 29. Las dosis de mantenimiento de 28 mg de nusinersen se administrarán en los Días 149 y 269.
- Parte B:
 - Grupo de control: Un total de 42 participantes (34 con AME de ocurrencia en la infancia y 8 con AME de ocurrencia tardía) recibirán 4 dosis de carga de 12 mg de nusinersen administradas por vía intratecal (Días 1, 15, 29 y 64), seguidas de dosis de mantenimiento de 12 mg en los Días 183 y 279 (y un procedimiento simulado en el Día 135).
 - Grupo de 50/28 mg: Un total de 84 participantes (68 con AME de ocurrencia en la infancia y 16 con AME de ocurrencia tardía) recibirán 2 dosis de carga de 50 mg de nusinersen administradas por vía intratecal (Días 1 y 15) y 2 procedimientos simulados en los Días 29 y 64, seguidos de dosis de mantenimiento de 28 mg en los Días 135 y 279 (y un procedimiento simulado en el Día 183).
- Parte C: Aproximadamente 20 participantes que ya hayan recibido tratamiento con nusinersen durante, al menos, 1 año antes de ingresar en este estudio recibirán una única dosis en bolo de 50 mg de nusinersen administrada intratecalmente en el Día 1 en este estudio (que debe ser administrada 4 meses \pm 14 días después de su dosis más reciente de mantenimiento de 12 mg), seguida de 2 dosis de mantenimiento de 28 mg de nusinersen en los Días 121 y 241.

Determinación del tamaño de la muestra:

Para este estudio, se planifica un tamaño de muestra total de, aproximadamente, 152 participantes, con la posibilidad de interrumpir la inscripción en función del análisis provisorio (Tabla 8). La justificación para el tamaño de la muestra para la población con AME de ocurrencia en la infancia en la Parte B se detalla a continuación. Los tamaños de la muestra para los grupos restantes no se basan en consideraciones estadísticas.

Un mínimo de 6 participantes con AME de ocurrencia tardía será inscripto en la Parte A para caracterizar la seguridad, la tolerabilidad y el perfil de PK de una dosis de 28/28 mg de nusinersen (28 mg de dosis de carga; 28 mg de dosis de

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

mantenimiento). Un total de 24 participantes con AME de ocurrencia tardía serán aleatorizados al grupo de control y al grupo de 50/28 mg en la Parte B en una proporción de 1:2; esto permitirá la exploración de la seguridad, la tolerabilidad, el perfil de PK y la eficacia de una dosis de 50/28 mg de nusinersen en esta población. Un total de aproximadamente 20 participantes serán inscriptos en la Parte C para caracterizar la seguridad, la tolerabilidad y el perfil de PK de una dosis 50/28 mg de nusinersen en los participantes en transición de la administración de dosis de mantenimiento en la dosis aprobada actualmente de 12 mg de nusinersen.

Para la población con AME de ocurrencia en la infancia en la Parte B, un tamaño de muestra de hasta 68 participantes en el grupo de 50/28 mg proporcionará, al menos, una potencia aproximada de 99 % para detectar una mejoría de 24 puntos en CHOP INTEND y un beneficio de 23 % en la tasa de supervivencia (comparada con la observada en los participantes del Estudio CS3B que recibieron el control simulado) en el Día 183 en función de la prueba conjunta de categorías a un nivel de significación bilateral de 0,05. Este cálculo de la potencia se basa en simulaciones usando los datos generados a partir de un modelo conjunto de supervivencia y cambio funcional. El modelo usará una diferencia de 24 puntos para el cambio del Día 183 con respecto al inicio en el puntaje total de CHOP INTEND (grupo de 50/28 mg: grupo de control de simulación del Estudio CS3B) y una desviación estándar de la población de 8,8 para el cambio con respecto al inicio.

Para la Parte B, la aleatorización se estratificará de la siguiente manera:

- En el caso de los participantes con AME de ocurrencia en la infancia por duración de la enfermedad: ≤ 12 semanas y > 12 semanas (tiempo desde la edad al momento de la aparición de los síntomas hasta la edad al momento del consentimiento informado)
- En el caso de los participantes con AME de ocurrencia tardía por edad al momento del consentimiento informado: < 6 años de edad y ≥ 6 años de edad

Cronograma de visitas: Los participantes tendrán un máximo de 10 visitas durante el estudio. La cantidad de visitas para cada parte es la siguiente:

- Parte A: 8 a 9 visitas
- Parte B: 9 a 10 visitas
- Parte C: 5 a 6 visitas

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

Las visitas durante los Días 1, 15 y 29 del periodo de carga de las Partes A y B y del Día 1 del período de carga de la Parte C deben realizarse ± 1 día desde el día de la visita nominal. Las visitas durante el Día 64 del período de carga de las Partes A y B y el periodo de mantenimiento de las Partes A, B y C deben realizarse ± 7 días desde el día de la visita nominal. Los días de visitas se calculan con respecto al Día 1 (la fecha de la primera dosis).

Las evaluaciones del estudio realizadas en cada visita se enumeran en el Cronograma de actividades ([Tabla 1](#), [Tabla 2](#) y [Tabla 3](#)).

Duración de la participación del estudio:

La duración del estudio para cada participante será de la siguiente manera:

Parte A: aproximadamente 323 a 410 días

- Selección: 21 días
- Periodo de carga: 64 días
- Período de mantenimiento: 205 días
- Seguimiento: 33 a 120 días

Parte B: aproximadamente 323 a 420 días

- Selección: 21 días
- Periodo de carga: 64 días
- Período de mantenimiento: 215 días
- Seguimiento: 23 a 120 días

Parte C: aproximadamente 323 a 382 días

- Selección: 21 días
- Periodo de carga: 1 día
- Período de mantenimiento: 240 días
- Seguimiento: 61 a 120 días

Análisis de riesgo-beneficio:

Nusinersen (Spinraza) tiene un perfil riesgo-beneficio positivo, con más de 3 años de experiencia posterior a la comercialización y más de 10.000 pacientes tratados. El perfil de seguridad hasta la fecha no excluye el estudio de dosis más altas en otra población.

Previendo una mejora potencial del beneficio con los regímenes de administración de dosis propuestos para el Estudio 232SM203, corroborados por el modelado de PK/PD que se describe en la Sección [3.1.2](#), la seguridad del periodo de carga para el Estudio 232SM203 está respaldada por un estudio no clínico realizado en macacos (Estudio P058-17-05), con el régimen de

CONFIDENCIAL

administración de la dosis equivalente a la carga más rigurosa en el Estudio 232SM203 (3 dosis de carga administradas en intervalos de 2 semanas). El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para el Estudio P058-17-05 se determinó como 15 mg (dosis equivalente para seres humanos de 150 mg), la dosis alta del estudio, respaldada por la observación de los hallazgos no adversos limitados a los signos clínicos neurológicos dependientes de la dosis/transitorios y hallazgos histopatológicos en el cerebro y los ganglios linfáticos. Este NOAEL proporciona un margen de seguridad de, al menos, 4,5 veces para las dosis de carga (en función de las dosis acumulativas durante el periodo de carga).

La seguridad de la exposición a largo plazo durante el periodo de mantenimiento del Estudio 232SM203 está respaldada por un estudio en monos de 53 semanas (Estudio 396443-AS06). Este estudio implementó un régimen de administración de dosis más frecuente de que lo que está planificado para el Estudio 232SM203, 13 dosis en total durante la duración de 53 semanas, con las primeras 5 dosis administradas una vez cada semana durante los primeros 29 días, seguidas de 8 dosis adicionales administradas una vez cada 6 semanas. En función de los 3 niveles de dosis (0,3, 1 y 4 mg por dosis) utilizados en el estudio, por una duración de 53 semanas, los monos recibieron una dosis de nusinersen acumulativa de 3,9, 13 y 52 mg, respectivamente, en cada nivel de dosis. Considerando una escala de volumen del LCR de 10 entre los seres humanos y los monos, las dosis acumulativas anuales en monos a partir de este estudio variaron de 3,0 a 7,2 veces (dosis de carga) y 6,2 a 14,4 veces (dosis de mantenimiento) por encima de las planificadas para el Estudio 232SM203. Los principales hallazgos en monos fueron cambios histopatológicos en el hipocampo, lo cual constó de la vacuolización neuronal y células necróticas y desechos de células poco frecuentes en las 2 dosis más altas (1 y 4 mg). El nivel general de efecto no observado (NOEL) para el estudio fue de 0,3 mg, en función de hallazgos limitados para el hipocampo, mientras que no se observaron efectos en otros tejidos hasta la dosis alta (4 mg) en una extensa evaluación de histopatología. La escalación de PK se usó para calcular la concentración en tejido de nusinersen en pacientes con AME durante el tratamiento de mantenimiento de 28 mg a partir de concentraciones tisulares medidas en pacientes con AME tratados con 12 mg de nusinersen (escalado de las concentraciones en tejido medidas durante la autopsia de los participantes del Estudio CS3A). Las concentraciones tisulares medidas en los monos del estudio de toxicología de 53 semanas en el NOEL (0,3 mg para el hipocampo y 4 mg para todos los otros tejidos evaluados) se compararon con las concentraciones tisulares estimadas en pacientes con AME. En

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.

función de estos datos, el margen de seguridad en base a la exposición es al menos 1,1 veces.

Los posibles riesgos relacionados con la participación en este estudio están justificados por los beneficios previstos para los participantes.

La información detallada sobre los beneficios y riesgos conocidos y esperados y EA razonablemente previstos de nusinersen se proporciona en el Manual del investigador y el formulario de consentimiento informado. Un resumen de alto nivel de los beneficios y los riesgos conocidos durante el diseño del estudio se proporciona aquí.

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento no puede ser utilizada, divulgada ni publicada sin el consentimiento por escrito de Biogen MA Inc.