

**Producto:** Nusinersen (BIB058)

**Número de protocolo:** 232SM203

**Número de EudraCT:** 2019-002663-10

**Título del protocolo:** Estudio De Incremento De La Dosis, Aleatorizado, Y Controlado De Nusinersen (BIB058) En Participantes Con Atrofia Muscular Espinal

**Asunto:** JUSTIFICACIÓN PARA INCLUIR MENORES

---

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular recesiva autosómica caracterizada por la degeneración de las neuronas motoras en el asta anterior de la médula espinal, lo que resulta en atrofia de los músculos voluntarios de las extremidades y el tronco. Con una incidencia de 8,5 a 10,3 por cada 100.000 nacimientos vivos, es la causa monogénica más frecuente de mortalidad infantil y una causa principal de morbilidad en la niñez.

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido administrado por vía intratecal a través de la PL y aumenta la expresión de la proteína de SMN y mejora significativamente la función motora en pacientes con AME.

El respaldo principal de la eficacia de nusinersen en el tratamiento de la AME proviene de estudios controlados con simulación en participantes con AME de ocurrencia en la infancia (principalmente AME de Tipo I) y AME de ocurrencia tardía (puede incluir AME de Tipo II y Tipo III). Los resultados de estudios no controlados en infantes genéticamente diagnosticados, presintomáticos, los participantes con AME de ocurrencia en la infancia y los participantes con AME de ocurrencia tardía respaldan altamente los resultados de los estudios fundamentales de eficacia controlados con simulación y proporcionan evidencia de beneficio a largo plazo. Nusinersen ha sido administrado a 352 participantes únicos con AME en 10 estudios clínicos hasta la fecha, con datos de seguridad disponibles para 346 participantes durante 665 años-persona de exposición. El tratamiento con nusinersen ha sido bien tolerado y el perfil de evento adverso serio (EAS) es congruente con los eventos observados en lactantes y niños con AME.

Nusinersen fue aprobado para el tratamiento de la AME con el nombre comercial Spinraza™ en los EE. UU. el 23 de diciembre de 2016 y en otros 70 países alrededor del mundo. Al 30 de septiembre de 2019, aproximadamente 9.300 pacientes con AME reciben tratamiento con nusinersen en todo el mundo, sobre la base del contexto posterior a la comercialización, los programas de acceso ampliado y los ensayos clínicos.

El estudio 232SM203 está diseñado para examinar la eficacia clínica de nusinersen administrado intratecalmente en dosis de carga más altas y menos frecuentes a lactantes y participantes pediátricos con AME sobre la base de un perfil riesgo-beneficio positivo y un perfil de seguridad hasta la fecha que no excluye el estudio de dosis más altas en cualquier población y también corroborados por el modelado de PK/PD y por los estudios no clínicos. Por este motivo, se prevé una mejora potencial del beneficio con los regímenes de administración de dosis propuestos para el estudio 232SM203.

**Biogen Idec Research Limited**

Domicilio legal: Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY Reino Unido

Tel.: +44 1628 501000 Fax: +44 1628 501010

Registrado en Inglaterra y Gales con el n.º 07588215

Por lo tanto, consideramos que se justifica permitir que los pacientes con AME de ocurrencia en la infancia ( $\leq 7$  meses de edad) y AME de ocurrencia tardía (de 2 a  $< 18$  años de edad) se inscriban en este estudio, con el consentimiento de sus padres(s)/tutor legal/cuidador antes de la inscripción.

Firmado:

[firma]

Fecha:

[manuscrito:]

11/27/2019

**Boris Kandinov**

Directora médica adjunta, Desarrollo Clínico  
Biogen

**Biogen Idec Research Limited**

Domicilio legal: Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY Reino Unido

Tel.: +44 1628 501000 Fax: +44 1628 501010

Registrado en Inglaterra y Gales con el n.º 07588215