

13 de abril de 2020

**Tema:** Guía de PMO de Sarepta en relación con la COVID-19, versión 2.0

Estimados investigadores de los ensayos de PMO y personal de los centros:

Gracias por su constante apoyo y participación en los ensayos clínicos de PMO de Sarepta.

La siguiente guía está destinada a ayudarlos a tratar a sus pacientes que participan en ensayos de Sarepta. Entendemos que la urgencia de la situación y la seguridad de los pacientes son las principales preocupaciones. Póngase en contacto con Sarepta si tiene preguntas que no se hayan abordado en esta guía o si tiene preguntas específicas de un centro o sujeto que requieran un análisis adicional. Consulte también las pautas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention) y/o la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) sobre viajar de manera adecuada.

Administración de dosis	La administración de dosis de eteplirsén, casimersén y golodirsén requiere infusiones por vía intravenosa semanales. Los protocolos de PMO no establecen un cumplimiento mínimo con la administración de la dosis. Las dosis omitidas deben documentarse como desviaciones con respecto al protocolo y notificarse a su comité de ética, según sea necesario. Sin embargo, Sarepta entiende que, durante este periodo crítico, es posible que los pacientes no puedan viajar a su centro para la administración de las dosis. Sarepta no ha identificado ningún problema de seguridad a causa de la interrupción de la dosis o al reinicio del tratamiento luego de omitir múltiples dosis. Ningún paciente será excluido de un ensayo debido a las dosis omitidas a causa de la COVID-19. Sin embargo, es crucial para los objetivos del estudio que se reanude la administración de la dosis lo antes posible si se interrumpe el tratamiento.
Uso de asistencia médica domiciliaria	MRN y Coram son los proveedores de asistencia médica domiciliaria que apoyan los estudios de PMO. En los casos en los que los pacientes se encuentren actualmente bajo atención médica domiciliaria, recomendamos que se permita a estos pacientes continuar con ese proceso. En este momento, nuestros proveedores de asistencia médica domiciliaria aún pueden asistir a los pacientes en nuestros ensayos y continuarán con sus visitas y actividades de derivación según lo planeado. Si prevé que alguno de sus pacientes que actualmente no cuenta con asistencia médica domiciliaria, o que no es elegible según el protocolo para contar con esta, podría beneficiarse con esta opción, póngase en contacto con su CRA ( <i>Clinical Research Assistant</i> [Monitor de investigación clínica]) y/o con el CTM ( <i>Clinical Trial Manager</i> [Gerente de ensayos clínicos]) de Sarepta para analizarlo. Sarepta también ha recibido solicitudes relacionadas con el uso del personal de enfermería del centro para realizar visitas en los domicilios de los pacientes en los casos en los que no se estableció asistencia médica domiciliaria. Si esta es una opción para su(s) paciente(s), póngase en contacto con Sarepta para analizar las opciones de implementación.

<p>Reporte de eventos adversos</p>	<p>Es importante que se siga recopilando información sobre eventos adversos durante cualquier periodo en el que el paciente no vuelva al centro para visitas programadas regularmente y el personal de enfermería a domicilio no visite al paciente. En el caso de los pacientes que no estén utilizando asistencia médica domiciliaria, póngase en contacto con el paciente y/o el responsable de los cuidados por teléfono al menos una vez a la semana para recopilar información sobre eventos adversos. Documente en el archivo fuente que los datos se recopilaron mediante llamada telefónica e informe de parte del paciente/responsable de los cuidados.</p>
<p>Monitoreo de seguridad</p>	<p>Los monitoreos de laboratorio de seguridad rutinarios programados para las visitas al centro a las que los sujetos no puedan acudir debido a la COVID-19 se deberán planificar para visitas domiciliarias en el mismo cronograma. Durante un periodo de transición en el que estos monitoreos domiciliarios de rutina aún no se hayan planificado, se deben planificar los siguientes monitoreos de alta prioridad por otros medios, por ejemplo, visitas domiciliarias ad hoc, visitas a laboratorios locales, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En 4045-301 y 302 y en la parte a doble ciego de 4658-402, el monitoreo de análisis de seguridad, análisis renales, tiras reactivas de orina y UA cuantitativas con la frecuencia especificada en el Cronograma de eventos para las semanas 1-8 y, posteriormente, al menos cada 12 semanas después de eso.</li> <li>• En el periodo de ajuste de la dosis del estudio 4658-102, todos los análisis de seguridad, los análisis renales, las tiras reactivas de orina, las UA cuantitativas y los ECG con la frecuencia especificada en el cronograma de eventos. En el periodo de tratamiento con dosis estable y en el Estudio 2658-102-OLE, todos los análisis de seguridad, los análisis renales, las tiras reactivas de orina y las UA cuantitativas, al menos cada 12 semanas.</li> </ul> <p>En los estudios de PMO, después de las primeras 8 semanas, se debe suspender la administración de la dosis en sujetos que hayan pasado más de 12 semanas sin pruebas renales de monitoreo y que no puedan obtenerlas de forma inmediata. Los sujetos a los que se haya dejado de administrar la dosis en los ensayos de PMO a causa de la COVID-19 también pueden dar menor prioridad al monitoreo de seguridad rutinario. Las investigaciones ad hoc para tratar los eventos adversos deben incluir mínimamente el estándar de atención para el evento adverso.</p>
<p>Cumplimiento con el protocolo</p>	<p>Prevedemos que la cantidad de desviaciones con respecto al protocolo aumentará durante este periodo. Como siempre, es muy importante que las documente por completo y que informe a su comité de ética según corresponda. Sarepta no puede emitir ninguna exención prospectiva al protocolo. Dicho esto, Sarepta asistirá a los centros, cuando lo permitan las normativas locales y las pautas del CE, para abordar de manera prospectiva ciertas situaciones que probablemente afecten a los centros y pacientes en estudios individuales.</p>
<p>Guía para el consentimiento remoto</p>	<p>En ciertos casos puede ser necesario el consentimiento remoto o virtual. Si su institución cuenta con un proceso aprobado y establecido para esto, acate sus prácticas locales. Si su institución no cuenta con un proceso descrito, Sarepta recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un formulario de consentimiento/anexo del consentimiento, según las</li> </ul>









	<p>circunstancias, debe enviarse por correo electrónico al paciente/responsable de los cuidados antes de la conversación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El centro se pondrá en contacto con el sujeto mediante llamada telefónica para documentar la voluntad del paciente continuar con los procedimientos modificados/nuevos.</li> <li>• La comunicación verbal del consentimiento se documentará en el archivo fuente del paciente.</li> <li>• Un formulario de consentimiento/anexo del consentimiento, según las circunstancias, debe enviarse por correo electrónico al paciente/responsable de los cuidados antes de la conversación.</li> <li>• Luego, el paciente otorgará su consentimiento conforme a los procedimientos estándar una vez que las circunstancias sean favorables y el paciente pueda volver al centro.</li> </ul>
Viaje	<p>Deben evaluarse los pacientes que viajen hacia y desde sus centros para las visitas programadas, y, en base al criterio del investigador, se determinará si es aconsejable traer al paciente al centro. También tenga en cuenta el servicio de automóviles que se puede organizar a través de Greenphire como opción para los pacientes y responsables de los cuidados en los casos en los que el transporte público puede no estar disponible o ser seguro para esta población de pacientes dadas las circunstancias.</p>
Monitoreo clínico de CRO	<p>Los estudios de PMO emplean monitoreo en el centro y verificación de datos fuente, sin embargo, los CRA pueden ver afectada su capacidad de viajar de la misma manera. Por tanto, respaldaremos el monitoreo remoto cuando sea aceptable. También se pueden considerar las SIV (<i>site initiation visits</i> [visitas de inicio en el centro]) de manera remota. Sarepta y nuestros CRO intentarán limitar la carga de los centros a través de este proceso y se centrarán en la recopilación de documentos cruciales para monitorear los criterios de valoración primarios y secundarios, la seguridad y los documentos de calidad de los datos clave. Si se necesitan recursos adicionales para respaldar estas actividades, comuníquenoslo.</p>
Guía de traspaso (301 a 302, 102 a 102E)	<p>Si su centro no puede traer a un paciente para los procedimientos de final del estudio y realizar el traspaso al estudio de extensión correspondiente, consulte las siguientes pautas para el tratamiento del sujeto.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe intentar realizar procedimientos de acuerdo con el protocolo del estudio principal hasta 12 semanas después del FdE planificado. Durante este tiempo, el sujeto puede continuar con la administración semanal de la dosis junto con la recopilación de EA y medicamentos concomitantes. Tenga en cuenta que las evaluaciones de laboratorio de seguridad siguen siendo necesarias cada 12 semanas.</li> <li>• Para las visitas de la semana 96 del periodo a doble ciego del estudio 4045-301, las evaluaciones funcionales se pueden recopilar con un margen de <math>\pm 6</math> semanas. Las biopsias deben recolectarse antes de la visita de FdE.</li> <li>• Registre las visitas de administración de dosis después del punto temporal de FdE como “visitas no programadas” en el IWRS (<i>Interactive Web Response System</i> [sistema interactivo de respuesta por Internet]).</li> </ul>

<p>Captura de datos en sistemas de EDC</p>	<p>A causa de la pandemia mundial de la COVID-19, se entiende que puede haber interrupciones en los procesos de los ensayos clínicos de Sarepta y efectos posteriores en la captura de datos en sistemas de EDC que afectarán a los usuarios del centro, a los CRA y a otros socios. En esta guía se intentan aclarar las expectativas y prácticas de la captura de datos en los estudios, tanto para los propósitos de Sarepta como para el cumplimiento de las pautas de la FDA (<i>Food and Drug Administration</i> [Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.]) (<a href="https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2020-D-1106-0002">https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2020-D-1106-0002</a>).</p> <p><b>A. Texto solicitado para visitas omitidas/motivos de evaluación</b></p> <p>Se espera que las visitas puedan cancelarse por motivos relacionados directa o indirectamente con la COVID-19. Si hay un ítem de “motivo de visita no realizada” y la visita no se realizó a causa de la COVID-19, los usuarios del centro deben comenzar la respuesta con una de las dos frases siguientes:</p> <p>a) <b><u>LOGÍSTICA DE LA COVID-19</u></b> - Esta respuesta podría abarcar cualquier situación (fuera de un caso sospechado o confirmado de sujeto con la COVID-19). Estas situaciones incluyen, entre otras:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Discreción del sujeto/los progenitores al notificar/viajar a los centros del estudio como resultado de la COVID-19</li><li>• Restricciones específicas a la institución/al centro relacionadas con la COVID-19</li><li>• Prohibiciones de viaje en torno a la COVID-19</li><li>• Casos sospechados o confirmados de la COVID-19 en la familia del sujeto que impidan viajar/tener contacto con el personal del estudio</li></ul> <p>b) <b><u>SÍNTOMAS DE LA COVID-19</u></b> - Esta respuesta solo se podría utilizar en los casos en que se sospecha que el sujeto mismo tiene la COVID-19 o se confirma que tiene la COVID-19 (en función de los resultados de prueba validados). <b><i>Importante:</i></b> Los diagnósticos confirmados de la COVID-19 deben documentarse claramente en el término del evento adverso de un formulario de EA correspondiente.</p> <p>Los centros pueden expandirse más después de ingresar los motivos en negrita anteriores, pero esto no es necesario. Al utilizar las 2 frases anteriores, se ayudará considerablemente a Sarepta y sus socios para que tengan la capacidad de analizar y hacer frente al impacto de la pandemia mundial en el análisis del estudio.</p> <p><b>B. <u>Visitas omitidas</u></b></p> <p>Las visitas en las que el sujeto no haya tenido contacto con el personal del centro/estudio/enfermero para infusiones domiciliarias a los fines de realizar la infusión del medicamento del estudio o la evaluación del estudio serán consideradas como omitidas. Las conversaciones telefónicas que conduzcan a la documentación de EA/CMD, etc. sin</p>
--	---

contacto también deben considerarse visitas omitidas a los efectos de la captura de datos.

1. Indique que la visita no se realizó utilizando la casilla de verificación “visita no realizada” (Visit Not Done) en el formulario “fecha de la visita” (Visit Date). Utilice el ítem “motivo” (Reason) para capturar una de las dos respuestas de la COVID-19 solicitadas:

**LOGÍSTICA DE LA COVID-19 o SÍNTOMAS DE LA COVID-19**

Subject: 0010			
Page: Visit Date - HUB Visit Day 1			
HUB Site Number?	001		
Visit Not Done?			
Reason Visit Not Done	COVID-19 LOGISTICS		

2. Los formularios de evaluación en los que haya una pregunta de preinclusión (por ejemplo, ¿Se ha realizado una evaluación?) deben ingresarse como “no”. Si existe un campo de motivo, respete también la convención de Motivo descrita anteriormente.
3. Los formularios de evaluación que NO tengan una pregunta de preinclusión deben dejarse en blanco. Estos serán desactivados por el CRA.
4. La página de estado de continuación del sujeto deben completarse como “sí” para activar la siguiente visita del estudio.
5. Repita este proceso para cada visita.

**C. Guía especial para las evaluaciones HUB/quirúrgicas/funcionales postpuestas**

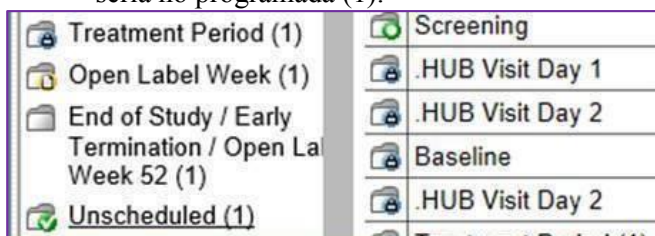
1. Siga el proceso como se ha descrito anteriormente para todos los formularios de “fecha de la visita” para cada parte de las visitas (Visita, Día 1 de HUB, Día 2 de HUB). A los efectos de la captura inicial de datos, estas se tratan como visitas omitidas.
2. Cuando se reprograma la visita, añada la fecha de la visita reprogramada a la respuesta de “motivo de visita no realizada” en el formulario “fecha de la visita”.

Subject: 0010			
Page: Visit Date - HUB Visit Day 1			
HUB Site Number?	001		
Visit Not Done?			
Reason Visit Not Done	COVID-19 LOGISTICS; RESCHEDULED 01/JUN/2020		

3. Si la visita se reprograma y posteriormente se completa, si se encuentra dentro del periodo definido en el protocolo,

actualice el formulario de fecha de la visita para indicar que esta **fue** realizada. Proceda con el ingreso de datos como estaba previsto durante la visita.

4. Cuando la visita se reprograma y posteriormente se completa, si se encuentra fuera del periodo definido en el protocolo, genere una visita no programada para capturar todas las evaluaciones realizadas durante la visita reprogramada. La mayoría de los formularios estarán disponibles para los usuarios del centro a través del formulario de visita no programada. Sin embargo, puede que haya formularios que actualmente no tengan una versión no programada para que los usuarios del centro los añadan. El equipo de gestión de datos de eClinical Solutions (eCS) los puede agregar manualmente de manera ad-hoc. Los CRA deben ponerse en contacto con el equipo eCS según sea necesario para esto.
  - a) Antes de ponerse en contacto con eCS, asegúrese de que el centro ha creado la visita no programada para capturar los datos de las visitas reprogramadas.
  - b) Incluya el ID de la visita no programada (Unscheduled) en la comunicación. Por ejemplo, en la captura de pantalla a continuación esto sería no programada (1):



Treatment Period (1)	Screening
Open Label Week (1)	.HUB Visit Day 1
End of Study / Early Termination / Open Label Week 52 (1)	.HUB Visit Day 2
Unscheduled (1)	Baseline
	.HUB Visit Day 2

#### **D. Visitas parciales**

Las visitas en las que el sujeto haya tenido contacto con el personal del estudio/centro para la infusión del medicamento del estudio NO se considerarán visitas omitidas a los efectos de la captura de datos.

1. Indique que la visita **fue** realizada en el formulario “fecha de la visita”.
2. Llene todas las evaluaciones que se completaron durante el contacto con el personal del estudio/centro.
3. Para las evaluaciones que no fueron completadas, los formularios en los que haya una pregunta de preinclusión (por ejemplo, ¿Se ha realizado una evaluación?) deben ingresarse como “no”. Si existe un campo de motivo, respete también la convención de motivo descrita anteriormente
4. Para las evaluaciones que no fueron completadas, los formularios que NO tengan una pregunta de preinclusión deben dejarse en blanco. Estos serán desactivados por el CRA.
5. Si se reprograma alguna evaluación y posteriormente se completa, cree una visita no programada para capturar todas

las evaluaciones realizadas durante la visita reprogramada. Como se ha mencionado anteriormente, si es necesario, el CRA puede ponerse en contacto con eCS para añadir formularios a la visita no programada pertinente, según corresponda.

6. Para las infusiones domiciliarias en las que se utilizó un peso obtenido previamente para calcular la administración de la dosis del producto en investigación según las instrucciones de Sarepta, NO se espera el ingreso de estos datos en la base de datos clínica. La evaluación del peso se debe registrar como “no” o ser desactivada por el CRA, ya que los datos no se recopilaron en esa visita. Si se obtiene el peso, se debe documentar en el CRF (*Case Report Form* [Formulario de reporte del caso]) de peso si está presente en la visita asociada o en una visita NO PROG. si no lo está.
7. **Análisis (NO PROG.):** Si los análisis de laboratorio se evalúan a través de una institución externa no asociada con el centro, estas recolecciones deben ingresarse como visita no programada. Esto no constituye un contacto con el estudio/centro. Los formularios de evaluación de análisis de laboratorio correspondientes en la visita programada se deben registrar como “no” o ser desactivados por el CRA.

**E. Guía de fin del estudio/traspaso**

El equipo SRP proporcionará y actualizará la versión de este documento que incluye la guía de captura de datos del fin del estudio y el traspaso una vez que se definan claramente las expectativas operacionales.

Los equipos de los ensayos clínicos de Sarepta estarán en contacto con usted y el personal de su centro de manera regular, especialmente en aquellos centros en áreas de riesgo alto, en lo referido al estado de sus pacientes y su capacidad para viajar de forma segura. Estamos aquí para ayudarlo a usted, a sus pacientes y a sus familias en lo que sea posible.

Archive esta comunicación en su carpeta del centro.

Atentamente,

**Dra. Erica Koenig**

*Directora de Desarrollo Clínico, PMO*

EKoenig@Sarepta.com

[logotipo:] **SAREPTA**  
THERAPEUTICS

**Nicole Yocum**

*Jefa del Equipo de Programas Clínicos, PMO*

NYocum@Sarepta.com