

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS DE LOS GENES *ENPP1* Y *ABCC6*

Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento
del paciente: ____/____/_____
D D M M M A A A A

- 1. Introducción:** Se lo invita a participar en un estudio de investigación porque su médico desea hacerle una prueba para detectar alteraciones, también llamadas mutaciones o variantes, en los genes *ENPP1* y/o *ABCC6*. Las alteraciones en el gen *ENPP1* pueden causar deficiencia de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (*ENPP1*), una afección que se ha denominado calcificación arterial generalizada (Generalized Arterial Calcification of Infancy, *GACI*) tipo 1 del primer año de vida y/o raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo tipo 2 (Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets Type 2, *ARHR2*) después del primer año de vida. Las alteraciones en el gen *ABCC6* pueden causar deficiencia del miembro 6 de la subfamilia C del casete de unión al ATP (*ABCC6*), una afección que se ha denominado *GACI* tipo 2 en bebés. Usted puede decidir si desea o no hacerse el análisis genético; en otras palabras, es completamente voluntario.

En este análisis genético se estudiará la información genética presente en los genes *ENPP1* y/o *ABCC6* para detectar alteraciones que pudieran explicar su afección, la de su hijo o la del feto. Mediante este análisis también se puede saber si usted es portador de una alteración en uno de estos genes. Los portadores generalmente no tienen la afección.

Todos nosotros estamos compuestos de muchas células. Casi todas estas células contienen información genética, llamada ácido desoxirribonucleico o ADN, que da las instrucciones a nuestro cuerpo sobre cómo debe funcionar. Todos tenemos alteraciones o variaciones en nuestra información genética y, a veces, estas alteraciones pueden hacer que nuestro cuerpo no funcione correctamente. Actualmente, se conocen algunas de las alteraciones genéticas que pueden causar enfermedades, pero no se sabe todo acerca de todas las alteraciones genéticas que pueden causar enfermedades.

A lo largo de este documento, “usted” puede hacer referencia a usted, a su hijo o al feto, dependiendo de la situación.

- 2. Finalidad del análisis genético:** Este análisis genético se realiza para examinar su información genética o ADN utilizando métodos de laboratorio cuyo fin es determinar si la afección genética (enfermedad o síndrome) que usted, el feto o su familiar tiene es debido a alteraciones en su ADN. Para este análisis, su proveedor de atención médica ha explicado que las pruebas recomendadas para la *GACI* o el *ARHR2* son análisis genéticos de los genes *ENPP1* y/o *ABCC6*.

La *GACI* se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de calcificaciones (depósitos de calcio) y estrechamiento de las arterias del cuerpo, incluidas las del corazón. La presión arterial alta y la insuficiencia cardíaca son frecuentes en los fetos y bebés con *GACI*. Las calcificaciones también pueden ocurrir en otras zonas del cuerpo, como las articulaciones y los riñones. La *GACI* es a menudo mortal antes del nacimiento o en los seis primeros meses después del parto. La causa de la muerte suele ser un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Los primeros seis meses de vida se consideran un período crítico para los pacientes con *GACI*; aproximadamente la mitad de los bebés con *GACI* no

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS DE LOS GENES *ENPP1* Y *ABCC6*

sobrevive más allá de este período. Sin embargo, la tasa de muerte disminuye considerablemente en los pacientes que sobreviven más allá de los 6 meses de edad.

Las personas que sobreviven al período crítico de la GACI y que tienen alteraciones en el gen *ENPP1* pueden padecer ARHR2 posteriormente. En esta afección, los huesos no crecen de la manera esperada, y las personas pueden tener las piernas arqueadas y otros problemas de crecimiento óseo, como una estatura baja. También es posible que sufran dolor en los huesos y las articulaciones. Sin embargo, no todas las personas con ARHR2 han tenido síntomas de la GACI en el primer año de vida como se describió anteriormente.

Las personas que sobreviven al período crítico de la GACI y que tienen alteraciones en el gen *ABCC6* pueden padecer pseudoxantoma elástico (PXE) posteriormente. El PXE se caracteriza por la acumulación de calcio y otros minerales (mineralización) en las fibras elásticas, las cuales son parte del tejido conjuntivo (tejido que conecta otros tejidos). Sin embargo, este análisis genético no se centra en los pacientes con PXE.

La GACI y el ARHR2 son afecciones genéticas raras y, por tanto, se desconoce el número exacto de personas que padecen estas afecciones. No obstante, se estima que la probabilidad de presentar GACI en la población general es de aproximadamente 1 de cada 400 000 personas. Es decir, que de cada 400 000 personas, 1 tendrá GACI. Se desconoce la tasa de ocurrencia del ARHR2 en la población general. Los investigadores están intentando conocer el número de personas con estas afecciones y con qué frecuencia ocurren.

El promotor de esta investigación es Inozyme Pharma. Inozyme es una empresa de biotecnología que está desarrollando un posible tratamiento para la deficiencia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (*ENPP1*) y la deficiencia del miembro 6 de la subfamilia C del casete de unión al ATP (*ABCC6*). Ha contratado a PreventionGenetics, LLC, un laboratorio de genética, para llevar a cabo los análisis genéticos. PreventionGenetics no comenta el proceso de análisis ni los resultados de este con los pacientes. PreventionGenetics podrá comentar los resultados con el proveedor de atención médica que haya solicitado el análisis.

El propósito de esta investigación es identificar a proveedores de atención médica con pacientes que padecen deficiencia de la *ENPP1* o del *ABCC6* y proporcionarles información que pueda ayudar a sus pacientes.

3. **Procedimientos de la investigación:** Si accede a participar, Inozyme obtendrá los resultados de los análisis genéticos del laboratorio encargado de realizarlos. El laboratorio se asegurará de que Inozyme no reciba ninguna información que permita identificarle, por ejemplo, su nombre, sus datos de contacto o su fecha de nacimiento. En Estados Unidos, cuando se eliminan los identificadores de la información y se sustituyen por un código único, la información se denomina “*datos anonimizados*”. En la Unión Europea, esta información se denomina “*datos pseudoanonimizados*” porque todavía hay una forma de vincular los resultados con usted. En la Unión Europea, los datos pseudoanonimizados están legalmente protegidos de la misma forma que cualquier otro dato personal. Además, en el contexto de la investigación, la información de su proveedor de atención médica será compartida con Inozyme.

Formulario de consentimiento informado

Versión de 14 de mayo de 2018

Página 2 de 8

Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento
del paciente: ____/____/_____
D D M M M A A A A

ENVÍENSE TODAS LAS PÁGINAS DE ESTE FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AL
LABORATORIO JUNTO CON LA MUESTRA

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS DE LOS GENES *ENPP1* Y *ABCC6*

Si su análisis da positivo, Inozyme informará a su médico acerca de los estudios sobre la evolución natural, los registros y los ensayos clínicos disponibles para usted. A continuación, su médico decidirá si le proporciona la información. Además, si participa, Inozyme también cubrirá el coste de la realización de la prueba, del envío de la muestra y del análisis genético. Inozyme no pagará la visita a su proveedor de atención médica ni a ningún otro profesional sanitario para hablar sobre este análisis. Inozyme tampoco pagará ningún procedimiento utilizado para obtener una muestra para el análisis. Consulte a su médico si tiene preguntas sobre el coste de cualquier cosa asociada a este análisis.

Su participación durará en tanto que Inozyme continúe brindando información sobre posibles estudios de investigación a su médico.

4. Los riesgos asociados a esta investigación son que se quebrante la confidencialidad.
5. Los beneficios asociados a este estudio son que puede obtener información sobre estudios de investigación que le interesen.
6. **Acceso a los resultados del análisis:** Las siguientes personas o agencias tienen acceso al resultado de su análisis genético:
 - i. Usted o su tutor legal.
 - ii. Cualquier persona específicamente autorizada por usted o por su tutor legal.
 - iii. El proveedor de atención médica que solicita el análisis o un agente autorizado o empleado del proveedor de atención médica, si están autorizados a obtener los resultados y a brindarle atención, tratamiento o asesoramiento, y necesitan conocer la información para realizar o mejorar la atención, el tratamiento o el asesoramiento.
 - iv. El hospital o el proveedor de atención médica para fines de control de calidad.
 - v. Las agencias sanitarias federales, estatales o nacionales, según estén autorizadas.
 - vi. Y el laboratorio que lleva a cabo el análisis, PreventionGenetics, LLC.
 - vii. Inozyme recibirá un correo electrónico mensual del laboratorio con sus resultados.
7. **Confidencialidad:** Se hará todo lo posible para preservar la confidencialidad de sus resultados. PreventionGenetics e Inozyme han tomado medidas para cumplir con la Ley federal de Transferibilidad y Responsabilidad de Seguros Médicos (HIPAA) de Estados Unidos y con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de la Unión Europea (UE).
8. **Retirada de su consentimiento:** Su participación en esta investigación es voluntaria. Tiene derecho a retirar su consentimiento para que Inozyme obtenga sus resultados genéticos. Si desea retirar su consentimiento, infórmele a su proveedor de atención médica. Sin embargo, una vez que los resultados genéticos hayan sido compartidos con Inozyme, no habrá ningún enlace que vincule sus resultados con su nombre y no podremos atender su solicitud de retirar su consentimiento. Si no desea participar o desea retirar su consentimiento, no habrá penalización ni pérdida de beneficios. Específicamente, su decisión de no participar en este programa o de retirarse no afectará a su capacidad para hacerse análisis genéticos. Sin embargo, si decide no firmar este formulario de consentimiento, no le harán un análisis genético de forma gratuita. No participar o retirarse no afectará

Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento
del paciente: ____/____/_____
D D M M M A A A A

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS
DE LOS GENES ENPP1 Y ABCC6**

a su capacidad para hacerse un análisis genético en general; sin embargo, no será gratis a través de este programa.

9. **Preguntas:** Si tiene preguntas, inquietudes o quejas, o cree que esta investigación le ha perjudicado o le ha hecho enfermar, hable con el proveedor de atención médica que solicitó el análisis genético. Esta investigación está siendo supervisada por un comité ético de investigación clínica (“CEIC”). Un CEIC es un grupo de personas que realizan una revisión independiente de los estudios de investigación. Puede hablar con ellos llamando al (800) 232-9570 o escribiendo a info@neirb.com en los siguientes casos:

- Tiene preguntas, inquietudes o quejas que no han sido resueltas por el equipo de investigación.
- No obtiene respuestas del equipo de investigación.
- No logra ponerse en contacto con el equipo de investigación.
- Desea hablar con otra persona acerca de la investigación.
- Tiene preguntas sobre sus derechos como sujeto en una investigación.

10. **Consentimiento:** Por la presente doy mi consentimiento para participar en los análisis descritos anteriormente. Al firmar este consentimiento, reconozco lo siguiente:

- He recibido, leído y entiendo la anterior explicación escrita de esta investigación y mi proveedor de atención médica me la ha explicado verbalmente.
- Entiendo que puedo revocar mi consentimiento, en cualquier momento, sin necesidad de dar explicación alguna y sin que ello tenga ningún efecto en mi atención médica. Si decido retirar mi consentimiento, entiendo que debo informárselo al proveedor de atención médica que solicitó el análisis.
- Entiendo que el laboratorio solamente proporcionará mis resultados (no mi nombre ni otros datos que permitan identificarme) y el nombre y la información de contacto de mi proveedor de atención médica a Inozyme para que puedan contactar con el proveedor de atención médica que solicitó el análisis y brindarle información que pueda ser de interés para mí, por ejemplo, acerca de estudios sobre la evolución natural, registros y ensayos clínicos. Sin embargo, entiendo que mi proveedor de atención médica no tiene la obligación de proporcionarme dicha información y que no estoy obligado a participar en ninguna de las opciones.

Para personas en la Unión Europea (UE) solamente

- 1) El promotor de esta investigación, Inozyme Pharma Inc., 700 Technology Square, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos, es el “responsable del tratamiento” de mis datos personales en la medida en que se recopilan y utilizan para los fines de esta investigación. El promotor, en calidad de responsable del tratamiento de mis datos personales, será responsable a efectos legales de lo que ocurra con mis datos.
- 2) Se tomarán medidas para preservar la confidencialidad de mis datos personales, y para evitar que estos efectivamente sean revelados al promotor. Para ello, mis datos personales serán codificados o “pseudoanonimizados” y no se revelará ninguna información identificativa sobre mí al promotor.
- 3) Mis datos pseudoanonimizados:

Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento del paciente: ____/____/____
D D M M M A A A A

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS
DE LOS GENES ENPP1 Y ABCC6**

- Se utilizarán solo con el propósito de realizar la investigación según se describe en este formulario de consentimiento. **Para tal fin, el promotor depende de mi consentimiento explícito para el uso de mis datos.**
 - Se compartirán con los destinatarios de los datos descritos en la sección 6 de este formulario de consentimiento. Algunos de los destinatarios de estos datos se encuentran en países distintos de mi país de residencia, como Estados Unidos, donde las leyes vigentes podrían proporcionar un nivel diferente de privacidad y protección de datos en comparación con las leyes de mi país de residencia. **Por la presente doy mi consentimiento para estas transferencias de datos.**
 - Se conservarán durante un máximo de 2 años después de la interrupción del programa de análisis genéticos o la interrupción de todos los programas de desarrollo dirigidos a las deficiencias de ENPP1 o ABCC6, lo que sea posterior, para que sea posible volver a vincular mis datos con mi persona en el futuro.
- 4) Puedo ejercer determinados derechos relativos a la protección de datos. En particular, tengo los siguientes derechos:
- Derecho a retirar mi consentimiento para la recopilación, el uso y la divulgación de mis datos. En este caso, no se recopilarán datos nuevos sobre mí con fines de la investigación. Sin embargo, los datos que ya se hayan recopilado se seguirán utilizando para garantizar la integridad de la investigación.
 - Derecho de acceso, rectificación y eliminación de mis datos personales, sujeto a las limitaciones establecidas por la ley. Si deseo retirar mi consentimiento o ejercer mis derechos, puedo contactar con mi médico/proveedor de atención médica, que transmitirá mi solicitud al promotor, si fuera necesario.
 - Derecho a presentar una reclamación ante la autoridad competente en materia de privacidad y protección de datos de mi país de residencia, si tengo inquietudes sobre la recopilación y el uso de mis datos personales. Encontrará una lista de estas autoridades en los estados miembros de la UE aquí: http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/structure/data-protection-authorities/index_en.htm.

AL MARCAR ESTA CASILLA, DECLARO QUE ENTIENDO LA INFORMACIÓN ANTERIOR Y DOY MI CONSENTIMIENTO PARA LA RECOGIDA Y DIVULGACIÓN DE MIS DATOS DE LA FORMA DESCRITA EN ESTE FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO, LO QUE INCLUYE LA TRANSFERENCIA DE MIS DATOS A LOS ESTADOS UNIDOS.

Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento
del paciente: ____/____/_____
D D M M M A A A A

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS
DE LOS GENES ENPP1 Y ABCC6**

FIRMA DEL MÉDICO/PROFESIONAL SANITARIO

Al firmar este formulario, yo, _____, (nombre del proveedor de atención médica que realiza la solicitud) reconozco lo siguiente:

1. He explicado el propósito de los análisis genéticos para el análisis individual, el cribado de portadores o las pruebas prenatales, según corresponda en cada caso. También he explicado los riesgos, los beneficios y las limitaciones de los análisis genéticos y las implicaciones de los resultados para el paciente, el progenitor o el tutor legal. Les he dado la oportunidad de hacer preguntas y he respondido a todas ellas. Les he entregado una copia de este documento.
2. Doy mi consentimiento para que PreventionGenetics e Inozyme recojan y utilicen mis datos de contacto (incluidos mi nombre y los datos de mi ubicación) para que Inozyme pueda brindarme información sobre sus programas, entre otros, estudios sobre la evolución natural, registros y ensayos clínicos relacionados con la GACI y el ARHR2, que puedo elegir compartir con mi paciente. No proporcionaré a Inozyme ninguna información identificativa del paciente y no estoy obligado en modo alguno a transmitir al paciente la información brindada por Inozyme.

Si soy médico/proveedor de atención médica en la UE: Entiendo que PreventionGenetics e Inozyme se encuentran en Estados Unidos, donde las leyes vigentes podrían proporcionar un nivel diferente de privacidad y protección de datos en comparación con las leyes de mi país de residencia. **Por la presente doy mi consentimiento para estas transferencias de datos.** Puedo retirar mi consentimiento poniéndome en contacto con PreventionGenetics e Inozyme.

3. Asumo la responsabilidad de decidir que los análisis solicitados son pertinentes. Confirmando que se han cumplido los criterios de selección para la situación pertinente descrita a continuación:

Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento del paciente: ____/____/____
D D M M M A A A A

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR ANÁLISIS GENÉTICOS
DE LOS GENES *ENPP1* Y *ABCC6***

- a. Se ha obtenido una muestra de una persona que cumple todos los criterios de selección pertinentes para la GACI o el ARHR2 de la siguiente manera:

Para personas con sospecha de GACI :	Para personas con sospecha de ARHR2 :
<input type="checkbox"/> Si hay disponible un resultado de pirofosfato inorgánico (PPi) en plasma u orina, dicho resultado es inferior al 50 % de lo normal. <input type="checkbox"/> La persona tiene síntomas (enumerados a continuación, en el último punto de esta lista) graves o potencialmente mortales en los 6 primeros meses de vida y, si actualmente tiene más de 6 meses de edad, tuvo un pico en los síntomas graves o potencialmente mortales en los 6 primeros meses de vida. <input type="checkbox"/> La persona tiene o ha tenido calcificaciones arteriales en los 6 primeros meses de vida y se ha descartado como causa el síndrome de transfusión fetofetal y la anemia drepanocítica. <input type="checkbox"/> La persona tiene o ha tenido hipertensión, dificultades respiratorias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (IM) o retraso del crecimiento en los 6 primeros meses de vida.	<input type="checkbox"/> Si hay disponible un resultado de pirofosfato inorgánico (PPi) en plasma u orina, dicho resultado es inferior al 50 % de lo normal. <input type="checkbox"/> La persona tiene un diagnóstico clínico actual o pasado de raquitismo. <input type="checkbox"/> Se han descartado otras causas de raquitismo aparte de las mutaciones en <i>ENPP1</i> , entre otras, la deficiencia de vitamina D y las mutaciones genéticas en otros genes que causan raquitismo, como los genes <i>FGF23</i> , <i>PXE</i> y <i>DMP1</i> .

- b. Para el cribado de portadores, se debe cumplir una de las siguientes condiciones:

- La persona ha tenido un hijo o embarazo previo con un diagnóstico clínico de GACI o ARHR2 para el cual no se realizaron análisis genéticos

O

- sospecha de GACI en un embarazo en curso.

- c. Para las pruebas prenatales, llame al director médico de Inozyme o a su delegado con el fin de comentar la información que indique una sospecha de GACI. A continuación, Inozyme determinará si los análisis genéticos en el marco de este programa gratuito son apropiados y están aprobados.

Firma del médico/proveedor de atención médica solicitante

Fecha

Nombre en mayúsculas del médico/proveedor de atención médica solicitante

Formulario de consentimiento informado

Versión de 14 de mayo de 2018

Página 8 de 8

Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento

del paciente: ____/____/____

D D M M M A A A A

ENVÍENSE TODAS LAS PÁGINAS DE ESTE FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AL
LABORATORIO JUNTO CON LA MUESTRA