

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR PRUEBAS GENÉTICAS DE LOS GENES *ENPP1* Y *ABCC6*

GACI no sobreviven más allá de este período. Sin embargo, la tasa de mortalidad disminuye sustancialmente entre los pacientes que sí sobreviven más allá de los 6 meses de edad.

Las personas que sobreviven el período crítico de la GACI y presentan cambios en el gen *ENPP1* pueden llegar a desarrollar ARHR2. En esta afección, los huesos no crecen de la forma esperada, y las personas pueden presentar piernas arqueadas y otros problemas de crecimiento óseo, lo que incluye baja estatura. También pueden tener dolor en los huesos y las articulaciones. Sin embargo, no todas las personas que tienen ARHR2 han presentado síntomas de GACI en el primer año de vida como se describió anteriormente.

Las personas que sobreviven el período crítico de la GACI y presentan cambios en el gen *ABCC6* pueden llegar a desarrollar pseudoxantoma elástico (Pseudoxanthoma elasticum, PXE). El PXE se caracteriza por la acumulación de calcio y otros minerales (mineralización) en las fibras elásticas, que son una parte del tejido conjuntivo (el tejido que une otros tejidos). No obstante, los pacientes con PXE no son el foco de esta prueba genética.

La GACI y el ARHR2 son afecciones genéticas raras y, por ello, se desconoce la cantidad exacta de personas que tienen estas enfermedades. Sin embargo, se calcula que la posibilidad de que la GACI se presente en la población general es de aproximadamente 1 en cada 400 000 personas. Eso significa que, por cada 400 000 personas, 1 tendrá GACI. Se desconoce la tasa de incidencia del ARHR2 en la población general. Los investigadores están intentando comprender qué cantidad de personas sufren estas afecciones y con qué frecuencia se presentan.

El patrocinador de esta investigación es Inozyme Pharma. Inozyme es una compañía de biotecnología que desarrolla un posible tratamiento para la deficiencia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (*ENPP1*) y la deficiencia del casete de unión al ATP, subfamilia C, miembro 6 (*ABCC6*). Ha contratado a PreventionGenetics, LLC, un laboratorio de genética, para que lleve a cabo la prueba genética. PreventionGenetics no analiza el proceso ni los resultados de la prueba con los pacientes. PreventionGenetics puede analizar los resultados con el HCP que realiza el pedido.

El propósito de esta investigación es identificar a los HCP cuyos pacientes tienen deficiencia de *ENPP1* o de *ABCC6* y proporcionar información a esos HCP que pueda ser de ayuda para sus pacientes.

3. **Procedimientos de la investigación:** Si usted acepta participar, Inozyme obtendrá los resultados de la prueba genética del laboratorio que realiza la prueba. El laboratorio se asegurará de que Inozyme no reciba información que pueda identificarlo, como su nombre, información de contacto o fecha de nacimiento. Cuando se quitan los datos que permiten identificar a las personas y se los reemplaza por un código único, la información se denomina “*datos anonimizados*” en Estados Unidos. En la Unión Europea, esta información se denomina “*datos pseudoanonimizados*” porque existe aún una manera de vincular sus resultados con usted. En la Unión Europea, los datos pseudoanonimizados están legalmente protegidos de la misma manera que cualquier otro dato personal. Además, en el contexto de la investigación, la información de su HCP se compartirá con Inozyme.

Si el resultado de su prueba es positivo, Inozyme le informará a su médico acerca de los estudios de evolución natural, registros y ensayos clínicos disponibles para usted. Su médico decidirá luego si le proporciona a usted la información. Además, si usted participa en el estudio, Inozyme también cubrirá

Formulario de consentimiento informado

Versión del 14 de mayo de 2018

Página 2 de 7

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento

del paciente: ____/____/____

D D M M M A A A A

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

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR PRUEBAS GENÉTICAS
DE LOS GENES ENPP1 Y ABCC6**

el costo de realización de la prueba, el envío de las muestras y el análisis genético. Inozyme no pagará la visita al HCP ni a ningún otro profesional médico para hablar acerca de esta prueba. Asimismo, Inozyme no pagará ninguno de los procedimientos usados para obtener una muestra para la prueba. Debe hacer a su médico las preguntas que tenga acerca del costo de algo asociado con esta prueba.

Su participación durará mientras Inozyme continúe proporcionando información sobre posibles estudios de investigación a su médico.

4. Los riesgos de esta investigación son las infracciones de confidencialidad.
5. El beneficio de este estudio es que quizás obtenga información acerca de estudios de investigación que le interesen.
6. **Acceso a los resultados de la prueba:** Las siguientes personas u organismos tienen acceso al resultado de su prueba genética:
 - i. Usted o su tutor legal.
 - ii. Cualquier persona específicamente autorizada por usted o su tutor legal.
 - iii. El HCP que pide la prueba o un agente autorizado o empleado del HCP, si están autorizados a obtener los resultados, a proporcionarle atención, tratamiento o asesoramiento, y necesitan conocer la información para proporcionarle atención, tratamiento o asesoramiento o mejorarlos.
 - iv. El hospital o el HCP para fines de aseguramiento de la calidad.
 - v. Organismos sanitarios federales, estatales o nacionales, según estén autorizados.
 - vi. Y el laboratorio que lleva a cabo la prueba, PreventionGenetics, LLC.
 - vii. Inozyme recibirá un correo electrónico mensual del laboratorio con sus resultados.
7. **Confidencialidad:** Se hará todo lo razonablemente posible para mantener la confidencialidad de sus resultados. PreventionGenetics e Inozyme han tomado medidas para cumplir con la Ley federal de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros Médicos (Health Information Portability and Accountability Act, HIPAA) en Estados Unidos y con el Reglamento General de Protección de Datos (General Data Protection Regulation, GDPR) en la Unión Europea (UE).
8. **Retiro de su consentimiento:** Su participación en esta investigación es voluntaria. Usted tiene derecho a retirar su consentimiento para que Inozyme obtenga los resultados de su prueba genética. Si desea retirar su consentimiento, notifíquesele a su HCP. No obstante, una vez que se han compartido los resultados de la prueba genética con Inozyme, no existe un vínculo con los resultados y con su nombre, por lo que no se puede atender su pedido de retiro del consentimiento. No habrá ninguna sanción ni pérdida de beneficios si no quiere participar o si desea retirar su consentimiento. En particular, su decisión de no participar en este programa o de retirarse no afectará su capacidad para someterse a una prueba genética. Sin embargo, no se le realizará la prueba genética de forma gratuita si decide no firmar este formulario de consentimiento. El hecho de no participar en este estudio o de retirarse no afectará su capacidad de someterse a una prueba genética en general, pero esta no será gratuita a través de este programa.
9. **Preguntas:** Si tiene preguntas, inquietudes o quejas, o si cree que ha sufrido una lesión o una enfermedad como consecuencia de esta investigación, hable con el HCP que pidió la prueba genética. Esta investigación es supervisada por una Junta de Revisión Institucional (Institutional Review Board,

Formulario de consentimiento informado

Versión del 14 de mayo de 2018

Página 3 de 7

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento

del paciente: ____/____/____

D D M M M A A A A

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

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR PRUEBAS GENÉTICAS
DE LOS GENES ENPP1 Y ABCC6**

“IRB”). Una IRB es un grupo de personas que realizan una revisión independiente de los estudios de investigación. Puede llamar al (800) 232-9570 o escribir a info@neirb.com si:

- tiene preguntas, inquietudes o quejas que no son respondidas por el equipo de investigación;
- no recibe respuestas del equipo de investigación;
- no puede comunicarse con el equipo de investigación;
- quiere hablar con alguien más acerca de la investigación;
- tiene preguntas sobre sus derechos como sujeto de una investigación.

10. **Consentimiento:** Por el presente, otorgo mi consentimiento para participar en la prueba descrita anteriormente. Al firmar este consentimiento, reconozco lo siguiente:

- He recibido, leído y comprendo la anterior explicación escrita de esta investigación y mi HCP me la ha explicado verbalmente.
- Comprendo que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin que esto afecte mi atención médica y sin exponer los motivos. Si decido retirar mi consentimiento, comprendo que debo informar al HCP que pidió la prueba.
- Comprendo que el laboratorio proporcionará solo mis resultados (no mi nombre ni otra información que pueda identificarme) y el nombre y la información de contacto de mi HCP a Inozyme a fin de que este pueda comunicarse con el HCP que realiza el pedido para darle información que podría ser de mi interés, lo que incluye, entre otras cosas, estudios de evolución natural, registros y ensayos clínicos. No obstante, comprendo que mi HCP no está obligado a proporcionarme la información y que yo tampoco estoy obligado a participar en ninguna de las opciones.

Solo para personas en la Unión Europea (UE)

- 1) El patrocinador de esta investigación, Inozyme Pharma Inc., con domicilio en 700 Technology Square, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos, es el “*responsable del tratamiento*” de mis datos personales en la medida en que estos se recopilen y usen a los fines de esta investigación. Como responsable del tratamiento de mis datos personales, el patrocinador será legalmente responsable por lo que le suceda a mis datos.
- 2) Se tomarán medidas para mantener la confidencialidad de mis datos personales y para evitar que, de hecho, se divulguen mis datos al patrocinador. Para ello, se codificarán o “*pseudoanonimizarán*” mis datos personales y no se divulgará al patrocinador ninguna información que pueda identificarme.
- 3) Mis datos pseudoanonimizados:
 - Se usarán solamente con el fin de llevar a cabo la investigación según lo descrito en este formulario de consentimiento. **Por este motivo, el patrocinador 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 estos destinatarios de los datos se encuentran en países distintos de mi país de residencia, como Estados Unidos, donde es posible que las leyes vigentes prevean un nivel

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento

del paciente: ____/____/____

D D M M M A A A A

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR PRUEBAS GENÉTICAS
DE LOS GENES ENPP1 Y ABCC6**

diferente de privacidad y protección de datos en comparación con las leyes de mi país de residencia. **Por el presente, otorgo mi consentimiento para estas transferencias de datos.**

- Se conservarán durante un máximo de 2 años después de la interrupción del programa de pruebas genéticas o de 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 ciertos derechos de 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 a los fines de la investigación. Sin embargo, se continuarán usando los datos que ya se recopilaron con el fin de garantizar la integridad de la investigación.
 - Derecho al acceso, la rectificación y la eliminación de mis datos personales, sujeto a las limitaciones previstas en la ley. Si deseo retirar mi consentimiento o ejercer mis derechos, puedo comunicarme con mi médico/proveedor de atención médica, para que transmita mi solicitud al patrocinador, si fuera necesario.
 - Derecho a presentar una queja ante la autoridad responsable de la privacidad y protección de datos de mi país de residencia si tengo inquietudes acerca de la recopilación y el uso de mis datos personales. Aquí encontrará una lista de estas autoridades a nivel de Estados miembro de la UE: http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/structure/data-protection-authorities/index_en.htm.

AL MARCAR ESTA CASILLA, DECLARO COMPRENDER LA INFORMACIÓN ANTERIOR Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE RECOPILEN Y COMPARTAN MIS DATOS SEGÚN LO DESCRITO EN ESTE FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO, LO QUE INCLUYE LA TRANSFERENCIA DE MIS DATOS A ESTADOS UNIDOS.

11. Firmas

PACIENTE/PADRE O MADRE/TUTOR LEGAL

Firma del paciente, del padre o la madre, o del tutor legal

Fecha

Nombre del paciente, del padre o la madre, o del tutor legal,
en letra de imprenta

En caso de ser el tutor legal, indicar la relación con el paciente: _____

Formulario de consentimiento informado

Versión del 14 de mayo de 2018

Página 5 de 7

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento

del paciente: ____/____/____

D D M M M A A A A

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

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR PRUEBAS GENÉTICAS
DE LOS GENES ENPP1 Y ABCC6**

FIRMA DEL MÉDICO/PROVEEDOR DE ATENCIÓN MÉDICA

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

1. He explicado el propósito de la prueba genética de la persona, la prueba de detección de portador o la prueba prenatal según corresponda en la situación específica. También he explicado los riesgos, los beneficios y las limitaciones de las pruebas genéticas y las consecuencias de los resultados al paciente o a su padre, madre o tutor legal. Les he dado la oportunidad de hacer preguntas y he respondido todas sus preguntas. Les he proporcionado una copia de este documento.
2. Otorgo mi consentimiento para que, tanto PreventionGenetics como Inozyme, recopilen y usen mis datos de contacto (incluidos mi nombre y mis datos de ubicación) a fin de que Inozyme pueda proporcionarme información sobre los programas de Inozyme, que incluyen, entre otros, estudios de evolución natural, registros y ensayos clínicos relacionados con la GACI y el ARHR2 que yo puedo decidir compartir con mi paciente. No le proporcionaré a Inozyme información que permita identificar a mi paciente y no estoy obligado de modo alguno a darle al paciente la información que recibo de Inozyme.

Si soy médico/HCP en la UE: Comprendo que PreventionGenetics e Inozyme se encuentran en Estados Unidos, donde las leyes vigentes tal vez prevén un nivel diferente de privacidad y protección de datos en comparación con las leyes de mi país de residencia. **Por el presente, otorgo mi consentimiento para estas transferencias de datos.** Puedo retirar mi consentimiento comunicándome con PreventionGenetics e Inozyme.

3. Me hago responsable de la pertinencia de la prueba solicitada. Verifico que se han cumplido los criterios de elegibilidad para las siguientes situaciones pertinentes:

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento

del paciente: ____/____/____

D D M M M A A A A

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR PRUEBAS GENÉTICAS
DE LOS GENES *ENPP1* Y *ABCC6***

- a. Una muestra obtenida de una persona que reúne todos los criterios de elegibilidad correspondientes para GACI o ARHR2:

En el caso de personas que presuntamente tienen GACI :	En el caso de personas que presuntamente tienen ARHR2 :
<input type="checkbox"/> Si hay disponible un resultado de pirofosfato inorgánico (PPi) en plasma u orina, el resultado es menor que el 50 % de lo normal. <input type="checkbox"/> La persona presenta síntomas graves o potencialmente mortales (según se menciona en la última línea de esta lista a continuación) en el término de los primeros 6 meses de vida, y si actualmente tiene más de 6 meses de edad, tuvo un pico de síntomas graves o potencialmente mortales dentro de los primeros 6 meses de vida. <input type="checkbox"/> La persona tiene o ha tenido calcificaciones arteriales en el término de los primeros 6 meses de vida, respecto de las cuales se han descartado como causa la transfusión fetofetal y la anemia drepanocítica. <input type="checkbox"/> La persona tiene o ha tenido hipertensión, dificultades respiratorias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (myocardial infarction, MI) o retraso del crecimiento (failure to thrive, FTT) en el término de los primeros 6 meses de vida.	<input type="checkbox"/> Si hay disponible un resultado de pirofosfato inorgánico (PPi) en plasma u orina, el resultado es menor que el 50 % de lo normal. <input type="checkbox"/> La persona tiene un diagnóstico clínico actual o pasado de raquitismo. <input type="checkbox"/> Se han excluido otras causas de raquitismo distintas de las mutaciones del gen <i>ENPP1</i> , que incluyen, entre otras, deficiencia de vitamina D y mutaciones genéticas en otros genes que se sabe que provocan raquitismo, incluidos los genes <i>FGF23</i> , <i>PXE</i> y <i>DMP1</i> .

- b. Para la prueba de detección de portador, se debe presentar una de las siguientes situaciones:

- La persona tuvo un embarazo o hijo anterior con diagnóstico clínico de GACI o ARHR2 para el cual no se realizó una prueba genética;

O BIEN

- hay una sospecha de GACI en un embarazo en curso.

- c. Para la prueba prenatal, llame al director médico de Inozyme o a la persona designada para analizar la información que indica una sospecha de GACI. Inozyme determinará entonces si la prueba genética de este programa gratuito es adecuada y está aprobada.

Firma del médico/HCP que realiza el pedido

Fecha

Nombre del médico/HCP que realiza el pedido, en letra de imprenta

Formulario de consentimiento informado

Versión del 14 de mayo de 2018

Página 7 de 7

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento

del paciente: ____/____/____

D D / M M M / A A A A

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