

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SUJETOS

TÍTULO: Estudio abierto de escalamiento de dosis de fase I/II para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de NV1205 en sujetos pediátricos de sexo masculino con adrenoleucodistrofia cerebral infantil (ALD cerebral infantil)

PROTOCOLO NO: NV1205-009

PATROCINADOR: NeuroVia, Inc. / Representado en Chile por ReSolution Latin America Chile y Cia, Ltda, Pica 1788, Las Condes, Santiago de Chile, Chile

INVESTIGADOR: Dr. RICARDO ERAZO TORRICELLI
RUT: 6 206275-4

CENTRO(S): Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Sub División Neurología, ANTONIO VARAS 360 PROVIDENCIA, SANTIAGO, CHILE

NÚMEROS DE TELÉFONO RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

DIURNO: 2 225756029
DURANTE LAS 24 HORAS: 9 933 07013

Se los está invitando a usted y a su hijo a participar en un estudio de investigación de una droga en investigación llamada NV1205 porque a su hijo se le ha diagnosticado adrenoleucodistrofia cerebral infantil (ALD Cerebral Infantil). La ALD Cerebral Infantil es la forma más severa de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD). La X-ALD es un trastorno genético causado por un cambio en un gen llamado *ABCD1*. Este trastorno produce una acumulación anormal de algunas sustancias grasas en la sangre conocidas como ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). Estos VLCFA pueden dañar el sistema nervioso y las glándulas suprarrenales. Se cree que NV1205 podría funcionar contra la ALD Cerebral Infantil reduciendo los niveles de VLCFA en algunos tejidos del cuerpo como el cerebro. Hay otro gen llamado *ABCD2* que funciona de manera similar al *ABCD1*. Fabrica una sustancia llamada ALDRP, que funciona como la ALDP. NV1205 actúa aumentando la cantidad de ALDRP en el organismo. Esto ayuda al cuerpo a manejar correctamente los niveles de grasas en la sangre, lo que podría reducir los niveles de VLCFA en algunos tejidos del cuerpo como el cerebro. En este estudio de investigación, los análisis médicos descriptos en este formulario de consentimiento ayudarán a determinar si NV1205 afecta la enfermedad de su hijo.

Se le brindará información y se lo invitará a que su hijo participe en este estudio de investigación. No tiene que decidir hoy mismo si acepta que su hijo pueda participar en el estudio. Antes de tomar una decisión, puede hablarlo con cualquier persona con la que se sienta cómodo. Puede llevar a su casa una copia sin firmar de este formulario de consentimiento para pensarlo o conversarlo con su familia o amigos antes de tomar su decisión.



COMITE DE ETICA CIENTIFICO
PEDIATRICO
SERVICIO DE SALUD
METROPOLITANO ORIENTE

10-01-2018

Antes de que acepte participar en este estudio, es importante que lea este formulario de consentimiento. Es posible que haya algunas palabras que no comprende. Cuando les estén brindando la información, siéntase con libertad de interrumpir y hacer preguntas. Si más adelante tiene otras preguntas, podrá formularlas al médico o al personal del estudio.

A lo largo de este formulario, se hará referencia a NV1205 como la “droga del estudio”.

Si usted y su hijo deciden participar en este estudio, su hijo permanecerá en el estudio durante hasta 2 años. La droga del estudio es un líquido que su hijo tomará por boca todas las mañanas (una vez al día). Si su hijo está tomando aceite de Lorenzo para su ALD Cerebral Infantil, deberá suspenderlo antes de participar en este estudio. Podrá seguir tomando otros medicamentos que normalmente toma para la ALD Cerebral Infantil (si están permitidos en el estudio), según lo indique su médico, y no los cambiará durante el estudio. Su participación y la de su hijo son totalmente voluntarias.

El Dr. Ricardo Erazo Torricelli está llevando a cabo este estudio en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Sub División Neurología. El estudio está financiado por NeuroVia, Inc., una compañía farmacéutica. Aproximadamente 9 a 25 niños de sexo masculino de entre 4 y 18 años participarán en este estudio. El estudio se realizará en aproximadamente 10 centros de todo el mundo.

Este estudio y el Formulario de Información y Consentimiento Informado para Sujetos fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética Científico Pediátrico Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna y por el ISP (Instituto de Salud Pública de Chile).

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito de este estudio es aprender más acerca de la droga del estudio. La droga del estudio nunca fue estudiada en niños con ALD Cerebral Infantil. Sin embargo, la droga del estudio fue utilizada en personas que estaban sanas y en personas sanas que tenían niveles de grasa en sangre anormales (colesterol alto). Debido a que los pacientes con ALD Cerebral Infantil carecen de un gen que le permite al organismo manejar los ácidos grasos de cadena muy larga en forma normal, aparecen grandes cantidades de VLCFA en una variedad de células en las que pueden causar daño. La droga del estudio podría corregir este problema activando otro gen que es como el gen faltante en la X-ALD. La droga del estudio podría ayudar a las células individuales a degradar estos VLCFA.

La droga del estudio es un fármaco en investigación. Esto significa que aún está siendo sometida a prueba y que no está aprobada para la venta por ningún organismo regulatorio nacional.

En lo que resta del formulario de consentimiento, la palabra usted se referirá a usted y/o a su hijo.

¿Qué implica el estudio?

El estudio se divide en dos partes. La Parte 1 consta de un total de tres meses, y la Parte 2 continúa durante otros 21 meses. Las tablas que se incluyen a continuación explican las visitas del estudio durante las cuales deberá asistir a la clínica para ver a su médico del estudio. Entre estas visitas, se le entregará la droga del estudio para que la tome en su casa.

Si usted acepta participar en este estudio, se le realizarán los siguientes procedimientos durante el estudio. Si no comprende algún procedimiento, pídale a su médico del estudio más información.

- Deberá concurrir a una visita de selección para constatar que puede participar en el estudio, y esa visita tendrá lugar hasta 30 días antes de que usted ingrese al estudio.
- Se le pedirá que concurra a la clínica temprano por la mañana para algunas de sus visitas, que no coma nada antes de ciertas visitas, y la primera vez que tome la droga deberá permanecer en la clínica durante hasta 3 horas después de haber tomado la droga del estudio.
- Se le preguntará acerca de sus antecedentes médicos y familiares, incluidas las enfermedades actuales y pasadas y los medicamentos que esté tomando.
- En cada visita, se le preguntará cómo se siente y si tomó algún medicamento nuevo desde la última visita.
- Su médico del estudio lo examinará, y se medirán su peso, estatura, temperatura, pulso y presión arterial (signos vitales).
- Se obtendrán muestras de sangre y de orina para medir cómo están funcionando su tiroides, hígado y corazón, y para medir sus niveles de VLCFA, pérdida ósea y niveles de la droga del estudio en su organismo.
- Se le hará una resonancia magnética por imágenes (IRM) del cerebro. Usted deberá recostarse en una camilla móvil con la cabeza sostenida por un apoyacabeza y con los brazos a los lados del cuerpo. Cuando se encuentre en una posición cómoda, la camilla se deslizará lentamente dentro de un tubo que tomará una imagen de su cerebro. Mientras se realiza el estudio, oírás un sonido sordo de “golpeteo” durante varios minutos seguidos. Este es el sonido que indica que se están tomando las imágenes. Se le aplicará una inyección de líquido de contraste (gadolinio) en el brazo para tomar las imágenes. Es posible que se le administre una medicación para dormirlo antes de la IRM.
- Durante la IRM, podrá realizarse una espectroscopía por resonancia magnética del cerebro (ERM). La ERM mide los cambios químicos o naturales en el cerebro.
- Se le realizará un examen neurológico para determinar cuán bien ve, habla y camina y para ver hasta qué punto su ALD Cerebral Infantil le impide realizar estas tareas.
- Si acepta y da su consentimiento a continuación para que se le realice una punción lumbar (punción espinal) opcional, se le realizará el procedimiento durante la Selección y después de seis meses de tratamiento con la droga del estudio. Durante la punción lumbar, se introducirá una aguja entre dos huesos (vértebras) lumbares en la parte inferior de la espalda para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo, el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal para protegerlos de daños. Se medirán los niveles de VLCFA en el líquido.
- Se le harán pruebas de la función cardíaca llamadas electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y ecocardiograma transtorácico (ETT).



- Se le hará un examen de la vista. Un médico le colocará gotas en los ojos y usará una máquina llamada lámpara de hendidura con una luz brillante para examinar de cerca sus ojos.
- Se le preguntará si le gusta el sabor de la droga del estudio.
- Antes de algunos procedimientos, es posible que le administren un medicamento para ayudarlo a calmarse o adormilarse. Este medicamento puede administrarse como una bebida, a través de la respiración o mediante inyección. Puede hacer que se sienta somnoliento y que se olvide del procedimiento.

Las tablas presentadas a continuación explican el momento en que se realizarán los procedimientos descritos anteriormente en cada parte del estudio. “D” significa día, y “S” significa semana.

PARTE 1:

Día del estudio	Selección	D1	S1	S2	S4	S6	S8	S12
No. de visita	1	2	3	4	5	6 (Telef)	7	8
Consentimiento informado	X							
Se le preguntará sobre su historia clínica	X	X						
Se le preguntará cómo se siente y qué medicamentos está tomando	X	X	X	X	X	X	X	X
Llamada telefónica de seguimiento						X		
Su médico lo examinará	X				X			X
Se medirán sus signos vitales	X	X	X	X	X		X	X
Se obtendrán muestras de sangre y orina	X	X	X	X	X		X	X
Se examinará su función cardíaca	X	X	X	X	X		X	X
Se le realizará la punción lumbar si está de acuerdo	X							
Se realizará la IRM de cerebro y la ERM opcional	X							X
Se le realizará un examen neurológico	X				X			X
Se examinarán sus ojos	X							X
Tomará la droga del estudio		X	X	X	X	X	X	X

**"Usted" se refiere a su hijo y/o a usted.

Antes de comenzar con la droga del estudio tendrá que venir a la clínica para una visita de selección para asegurarnos de que no existan inquietudes relacionadas con la salud que impidan su participación. Quizás le pidan que venga a la clínica en ayunas, antes de que coma o beba algo, para extraerle sangre para los análisis del estudio. Se le pide que no beba alcohol ni coma productos con maní 24 horas antes de sus visitas porque ello podría interferir con la medición del nivel de VLCFA. El médico del estudio analizará el estudio con usted y responderá cualquier pregunta que tenga. Si no se hizo anteriormente, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento si acepta participar. Por lo tanto, antes de que se realice cualquiera de los procedimientos relacionados con el estudio, usted leerá este formulario y formulará preguntas. Si acepta participar, luego firmará este formulario y conservará un original firmado. No se puede hacer ninguna de las pruebas relacionadas con el estudio antes de que firme este formulario.

El período de selección correspondiente a este estudio es de hasta 30 días. Estos procedimientos de selección se realizarán para asegurarnos de que usted cumple con los requisitos para participar en el estudio. Si usted no cumple con los requisitos, no podrá participar en el estudio.



Después de completar todos los procedimientos de la selección, comenzará a tomar la droga del estudio el Día 1. La Parte 1 continuará durante 12 semanas. Antes de cada visita del estudio, se le informará a qué hora tiene que venir a la clínica, cuánto tiempo podría tener que estar en la clínica y si puede comer algo antes de venir a la clínica. La cantidad de la droga del estudio que su médico le recete puede cambiar en base a su salud, cuán bien está funcionando la droga, cambios de peso o si lo recomienda un grupo de médicos que está revisando el estudio para constatar su seguridad.

Le entregaremos la droga del estudio para que se la administre en su casa entre las visitas al centro del estudio. Usted anotará en un diario que le será entregado cada vez que tome la droga del estudio.

Durante la Parte 1, tomará la misma cantidad de la droga del estudio cada mañana. La cantidad de la droga del estudio que usted tomará no cambiará en la Parte 1.

PARTE 2:

Día del estudio	Año 1					Año 2				Ajuste de dosis
	S16	S20	S24	S36	S48	S60	S72	S84	S96	
No. de visita	9	10	11	12	13	14	15	16	17	NP
Se le preguntará cómo se siente y qué medicamentos está tomando*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Su médico lo examinará					X				X	
Se medirán sus signos vitales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Se obtendrán muestras de sangre y orina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Se examinará su función cardíaca	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Se le realizará la punción lumbar si está de acuerdo			X						X	
Se realizará una IRM de cerebro y una ERM opcional			X		X		X		X	
Se le realizará un examen neurológico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Se examinarán sus ojos			X	X	X	X	X	X	X	X
Tomará la droga del estudio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Nota: "Usted" se refiere a su hijo y/o a usted.

Después de completar la Parte 1 y durante el primer año, tendrá visitas cada 1 a 3 meses. En el año dos, tendrá una visita cada tres meses.

Durante la Parte 2, la cantidad de la droga del estudio que usted toma podrá cambiar si su peso cambia o si su médico determina que necesita una cantidad de dosis diferente. Si la cantidad de su dosis cambia, se le pedirá que venga a la clínica 7 y 14 días después de haber cambiado la dosis para las visitas de Ajuste de la Dosis. Después de estas visitas, volverá al cronograma de visitas de la Parte 2.

Si usted discontinúa el estudio en cualquier momento, se le pedirá que regrese y complete una visita de terminación temprana y se realizará los mismos procedimientos antes mencionados.

¿Qué debo hacer durante el estudio?

Para garantizar su seguridad y que los resultados del estudio sean precisos, es importante que haga lo siguiente:

- Que sea puntual en cada una de las visitas descritas anteriormente.
- Que se cerciore de tomar la droga del estudio una vez al día por la mañana.
- Que siga todas las instrucciones impartidas e informe al equipo del estudio si no ha podido seguir las instrucciones.
- Que informe al médico del estudio o al personal del estudio si experimenta cambios en su estado de salud.
- Que le comunique al médico del estudio o al personal del estudio si usted o su hijo quieren dejar de participar en el estudio en cualquier momento.
- Que se cerciore de que no tome alcohol ni coma productos con maní 24 horas antes de sus visitas.
- Que le comunique al médico del estudio o al personal del estudio, si ha participado de un estudio de investigación clínica en los últimos 12 meses.

Si su hijo es sexualmente activo y podría provocar un embarazo, su hijo debe abstenerse de tener relaciones sexuales o asegurarse de que su(s) pareja(s) sexual(es) femenina(s) esté(n) usando un método anticonceptivo efectivo mientras toma la droga del estudio. El investigador hablará con usted acerca de los tipos de anticonceptivos aceptables. Si una pareja sexual queda embarazada durante el estudio de investigación, por favor infórmeselo al investigador y solicite a la pareja embarazada que se lo informe a su médico de inmediato.

¿Cuáles son los posibles riesgos?

Debe comprender que la droga del estudio aún está en las primeras fases de experimentación en humanos. Por lo tanto, los riesgos y los efectos secundarios asociados con el uso de esta droga no se conocen en su totalidad.

Estudios previos en animales mostraron que el tratamiento con la droga del estudio puede causar un aumento del tamaño del corazón y afectar el músculo cardíaco y el funcionamiento de los riñones y la tiroides. No se sabe por qué ocurren estos cambios en el corazón. Los monos y las ratas que recibieron la droga exhibieron una disminución en sus hormonas tiroideas. En el estudio en monos, algunos monos formaron cataratas.

La droga del estudio fue evaluada anteriormente en 65 voluntarios adultos sanos. Los efectos secundarios informados en personas que tomaron la droga del estudio incluyen dolor de cabeza, hinchazón de la cara; fatiga, ritmo cardíaco irregular, boca seca, mareo, desorientación, alteración sensorial, síncope, espasmos musculares, cólicos, gases, aletargamiento, somnolencia, irritación de los ojos, dolor ocular, visión borrosa, dolor abdominal, diarrea, dolor inguinal y garganta seca. En algunas de estas personas, las hormonas tiroideas disminuyeron y las enzimas hepáticas aumentaron levemente, pero volvieron a sus valores normales cuando suspendieron la droga. Se le harán análisis de tiroides y de hígado para determinar si hay cambios, y sus médicos podrán suspender la droga del estudio si los resultados son muy anormales.

Hubo otros efectos secundarios que los médicos no pensaron que fueran causados por la droga del estudio, como estreñimiento, picazón en la piel, dolor de pecho, dolor facial, síntomas



similares a la gripe, dolor de espalda, herpes oral, laceración, entumecimiento temporario (piel), desvanecimiento, piel seca, sofocos (sensación de calor que se extiende por el cuerpo), visión borrosa, náuseas. Ninguno de estos efectos secundarios fue serio y no hubo muertes asociadas con el uso de la droga del estudio.

Otros riesgos relacionados con los procedimientos del estudio

PRUEBA GENÉTICA

Si no se realizó la prueba genética previamente para el diagnóstico de CCALD, o no está disponible, su médico debe realizar la prueba genética para verificar el diagnóstico. 4 mL de sangre serán colectadas. La determinación genética se realizará solo para verificar el diagnóstico CCALD y de acuerdo con la Ley de Protección Legal vigente.

IRM/ERM

La IRM/ERM es muy segura. No hay riesgos de salud conocidos asociados con el campo magnético o las ondas de radio usadas por el equipo. Algunas personas son sensibles al agente de contraste y podrían presentar una reacción alérgica. Si le administran medicación para dormir antes de la IRM, su médico le explicará el riesgo de la medicación.

Punción lumbar opcional

Su médico le explicará cómo funciona el procedimiento y todos los riesgos relacionados con una punción lumbar. Hágale preguntas a su médico para comprender el procedimiento y los riesgos. Las punciones lumbares a veces ocasionan los siguientes riesgos: dolor de espalda, dolor de cabeza, hinchazón y formación de hematomas.

Extracción de sangre

Los análisis de sangre requieren la inserción de una aguja en una vena para extraer muestras de sangre, lo que podría causar cierta molestia momentánea. Existe un leve riesgo de daño a los nervios cercanos o infección de la herida. Algunos riesgos conocidos, aunque poco frecuentes, relacionados con las extracciones de sangre son dolor, ardor, infección local o la aparición de un hematoma en el lugar donde se introduce la aguja para extraer la sangre. En la Parte 1 del estudio se le extraerán alrededor de 12 cucharadas de sangre (181 mL), y en la Parte 2 del estudio se le extraerán alrededor de 14 cucharadas de sangre (208 mL).

Electrocardiograma (ECG)

Podría sentir una leve molestia cuando le coloquen sobre la piel y le retiren los electrodos (parches autoadhesivos) usados con el equipo de ECG (dispositivo para realizar un trazado del ritmo cardíaco). También podría tener una erupción cutánea o irritación de la piel en el lugar donde se colocan los electrodos/parches autoadhesivos.

Ecocardiograma transtorácico (ETT)

Se le colocará un dispositivo llamado transductor en el pecho, sobre el corazón. El transductor envía ondas de ultrasonido a través del pecho hacia el corazón. Una computadora interpreta el sonido de las ondas cuando estas rebotan y vuelven al transductor. Esto produce las imágenes en vivo que se muestran en un monitor. El ecocardiograma torácico no conlleva ningún riesgo.



Existe la posibilidad de que sienta una leve molestia, como cuando se quita una banda adhesiva, cuando se quitan los electrodos de la piel.

Examen ocular

Se le realizará un examen ocular con una máquina llamada lámpara de hendidura. Las gotas que se usan en los ojos pueden arder y es posible que le resulte difícil ver durante hasta 12 horas después del examen. Podría sentir molestias por la luz brillante que se usa para examinar los ojos. Se le pedirá que use anteojos oscuros (para sol) después del examen para permitir que sus ojos vuelvan a su estado normal.

Riesgos desconocidos

Es posible que tenga efectos secundarios o molestias que no figuran en este formulario. Algunos efectos secundarios podrían no conocerse aún. Usted podría presentar algunos nuevos. Infórmele al médico del estudio o al personal del estudio de inmediato si tiene algún problema.

Nuevos hallazgos:

No se conocen todos los posibles riesgos (efectos secundarios) de NV1205. Al igual que con cualquier droga en investigación, podrían existir efectos secundarios y molestias que aún no se conocen. Durante el estudio le comunicaremos si obtenemos información nueva que pudiera afectar su decisión de continuar en el estudio.

Es muy importante que nos informe de inmediato si experimenta algún síntoma inusual o si presenta cambios en su trastorno. Deberá llamar a su médico del estudio al 9 933 07013 o al coordinador del estudio al 9 721 74121.

¿Puedo usar otros tratamientos durante este proyecto de investigación?

Mientras esté participando en este proyecto de investigación no podrá tomar algunos o ninguno de los medicamentos o tratamientos que haya estado tomando para su trastorno o por otros motivos. Es importante que nos informe acerca de los tratamientos o medicamentos que pueda estar tomando, incluidos los medicamentos de venta libre, vitaminas o remedios a base de hierbas, acupuntura u otros tratamientos alternativos. También debe informarnos los cambios que se efectúen con estos tratamientos o medicamentos durante su participación en el proyecto de investigación. También le explicaremos qué tratamientos o medicamentos deben interrumpirse durante el período en que esté participando en el proyecto de investigación.

Los siguientes medicamentos no están permitidos desde los 14 días anteriores a la primera dosis de NV1205 o hasta los 7 días después de su última dosis:

- Quimioterapia oncológica para el tratamiento del cáncer
- Metformina
- Compuestos retinoides administrados sistémicamente, como Accutane
- Estatinas o Aceite de Lorenzo
- Todas las drogas o procedimientos en investigación (dentro de los 30 días anteriores a la primera dosis)



Si está tomando drogas que afectan su corazón (que prolongan el intervalo QTc), por favor avísenos. No está permitido cambiar la dosis de estas drogas que toma mientras esté participando en el estudio. Si necesita iniciar cualquiera de estos medicamentos, por favor avísenos.

Beneficios:

No hay garantías de que recibirá un beneficio personal por participar en este estudio. Sin embargo, los estudios de investigación clínica, como este estudio, son una manera de que los médicos determinen si un medicamento es útil para combatir una enfermedad. Al participar en este estudio, usted y el Patrocinador, NeuroVia, podrían beneficiarse si NV1205 es efectivo para tratar su ALD cerebral infantil. Su participación en este estudio podría beneficiar a la comunidad, científicos y médicos brindando un mayor conocimiento e información acerca del tratamiento de su enfermedad. Además, durante su participación, se le realizará un monitoreo médico estricto de su estado de salud mediante análisis de sangre y otras evaluaciones que se realizarán durante las visitas a la clínica.

Alternativas:

Algunas personas con ALD cerebral infantil pueden someterse a un trasplante de médula ósea. También se administra aceite de Lorenzo para tratar la ALD cerebral infantil.

Usted puede optar por no participar en este estudio. En la actualidad no hay cura para la ALD cerebral infantil, pero podrían existir otros tratamientos en investigación.

Si usted decide no participar en este estudio, podría haber otras opciones disponibles. No tiene que participar en este estudio para obtener tratamiento. Su médico del estudio analizará estas opciones con usted, incluidos los riesgos y beneficios importantes.

¿Cuáles son los costos?

Los procedimientos o suministros requeridos durante el estudio, análisis de laboratorio, visitas al médico del estudio o a la clínica, o estadías en la clínica no tendrán ningún costo para usted. Durante el estudio, la droga del estudio se le entregará sin costo alguno. No se le pagará por participar del estudio.

Al médico del estudio y/o a la Institución se le pagará por su trabajo en el estudio. Usted tampoco es responsable de este pago.

Los costos de transporte y/o comidas en los que incurra para concurrir a las visitas del estudio serán cubiertos o reembolsados; por favor conserve los recibos correspondientes para presentárselos al médico del estudio. Si fuera necesario, existe un servicio de transporte para ayudarlo con la organización de los viajes. Si está demasiado enfermo como para concurrir a una visita, se podrá programar que un enfermero domiciliario lo vea en su casa, si está de acuerdo.

Durante este estudio es posible que generemos nuevas pruebas, nuevos medicamentos u otras cosas que podrían tener valor económico. Aunque NeuroVia, Inc. pueda ganar dinero a partir de estos hallazgos, NeuroVia, Inc. no puede darle ninguna parte de este dinero ni ahora ni en el futuro, aún en el caso de que usted haya participado en este estudio.



¿Qué sucederá en caso de daños relacionados con el estudio?

Si usted se enferma o sufre un daño a causa de su participación en el estudio, se le proporcionará tratamiento. Usted no renuncia a sus derechos legales como sujeto de investigación conferido por la legislación vigente al firmar este formulario de consentimiento.

Si esta actividad de investigación da lugar a daños, se le proporcionará tratamiento, incluidos primeros auxilios, tratamiento de emergencia y atención de seguimiento según se requiera. La atención de dichos daños se administrará de la manera habitual.

Si tiene una emergencia médica mientras está participando en el estudio, tendrá que obtener ayuda y avisar a Dr. Ricardo Erazo Torricelli lo antes posible llamando al 9 933 07013. Dicha asistencia se le proporcionará bajo la responsabilidad médica y legal del Investigador o el médico responsable que firme este consentimiento.

A fin de garantizar la cobertura de los gastos médicos en el caso de daños, como se indica anteriormente, el Patrocinador, NeuroVia, Inc. ha suscrito una póliza de seguro con la Compañía Chubb de Chile Compañía de Seguros Generales S.A. Esta póliza cubre el daño causado por la droga del estudio, así como los daños causados por los procedimientos solicitados para este estudio.

¿Qué sucede con la confidencialidad?

Sus detalles e información personales del estudio se procesan de acuerdo con todas las leyes de protección de datos aplicables, que están formuladas para proteger su privacidad.

Respetaremos su privacidad. No se suministrará información a nadie acerca de quién es usted ni se publicará información sin su autorización, a menos que la ley nos exija hacerlo. Por ejemplo, la ley nos exige que suministremos información acerca de usted si un niño ha sufrido abuso, si usted tiene una enfermedad que podría contagiar a otras personas, si usted o alguna otra persona habla de suicidio (quitarse la vida) o si los tribunales nos ordenan entregarles los documentos del estudio.

La información recogida y las muestras para este estudio será usada exclusivamente para estos fines y no para otros estudios. Tampoco será compartida con otros investigadores ni instituciones, de manera de resguardar que no serán usados para otros fines. En todo momento se resguardará el anonimato del paciente, utilizando un código de manera de no relacionar los datos con la identidad del mismo.

Los representantes contratados por el patrocinador del estudio (NeuroVia, Inc.), los empleados del patrocinador del estudio (NeuroVia, Inc.), las personas que trabajan en representación de NeuroVia, el Comité de Ética Científico Pediátrico Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna o los organismos regulatorios podrán ver sus registros de salud para controlar el estudio y para controlar los datos y procedimientos del estudio y garantizar que la información es exacta. Los registros del estudio que se envían al patrocinador estarán identificados con un número único. Al firmar este formulario, usted está autorizando a su médico del estudio a divulgar sus registros relacionados con el estudio a NeuroVia, Inc. y sus representantes, y a otros organismos regulatorios.

Sus datos personales serán manejados de conformidad con las leyes nacionales que definen y garantizan sus derechos a la protección de datos personales. Su integridad física y mental, así como también sus datos personales y su intimidad, deben protegerse de acuerdo con la Ley 19.628, Protección de Datos Personales, del 18 de agosto de 1999, y su enmienda más reciente: Ley 19.812 del 13 de junio de 2002, emitida por el Ministerio Secretaría General de la Presidencia de Chile.

Además, de conformidad con las Leyes 20584 y 20120 vigentes en la actualidad, toda información que surja tanto de la ficha clínica como de los estudios y demás documentos donde se registren procedimientos y tratamientos a los que fueron sometidas las personas será considerada como dato sensible, de conformidad con lo dispuesto en la letra g) del artículo 2 de la Ley No. 19.628. Por consiguiente, toda institución o individuo que participe en el proyecto de investigación implementará todas las medidas necesarias para garantizar que la identidad del sujeto a cuyos registros tenga acceso, incluidos registros que contengan datos médicos, genéticos o de otro tipo, se mantenga con carácter confidencial y que todos los datos se usen exclusivamente para los fines permitidos.

Si usted decide participar en el estudio, nos da autorización para usar sus datos personales (incluida la autorización para acceder a sus registros médicos para verificar los datos del estudio) y compartirlos con el Patrocinador del estudio (NeuroVia, Inc.), los representantes del Patrocinador (profesionales que monitorean el estudio para cerciorarse de que se esté haciendo bien, y los auditores que también revisan cómo se está realizando el estudio), el Consejo de Revisión Institucional (IRB) / Comité de Ética Regional (REC) responsable y las autoridades regulatorias (por ejemplo, auditores o inspectores, la FDA en los EE. UU. o las autoridades regulatorias chilenas, es decir, el Instituto de Salud Pública de Chile – ISP)

Esta autorización continúa hasta que el estudio termine, lo que incluye el tiempo durante el cual debemos conservar los registros del estudio.

Al firmar este formulario de consentimiento, usted está de acuerdo en dejar que estas personas vean sus registros. Colocaremos un original firmado de este formulario de consentimiento para la investigación en sus registros de salud. Le entregaremos un original firmado para sus archivos.

Los datos generados a partir de este estudio se conservarán en un lugar seguro y bajo llave. Solo los integrantes del equipo de investigación (y tal vez los individuos descriptos anteriormente) tendrán acceso a los datos. Esto podría incluir a integrantes del equipo de investigación que se encuentren en otro lugar. Una vez finalizado el estudio de investigación, los datos se conservarán durante el tiempo requerido y luego se destruirán según lo exija la política de nuestra institución. Los resultados publicados del estudio no revelarán su identidad.

La descripción de este estudio clínico estará disponible en <http://www.ClinicalTrials.gov>. Este sitio web no incluirá información que lo pueda identificar. A lo sumo, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Puede navegar por este sitio web en cualquier momento.

¿Cuáles son sus derechos como sujeto de investigación?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y usted tiene el derecho de optar por no participar. Su decisión de participar o de retirarse de este estudio no afectará de modo alguno los tratamientos posteriores que reciba de su médico del estudio o de este hospital y no implicará penalizaciones ni pérdida de los beneficios a los que usted tenga derecho de otro modo.

En algunas situaciones, el médico del estudio o la compañía que financia el estudio puede decidir interrumpir el estudio. Si hay efectos negativos o evidencia suficiente de efectos positivos que no justifican continuar con el estudio, el patrocinador podría suspenderlo o cancelarlo. Esto podría suceder incluso si la medicina (o el tratamiento) administrada en el estudio está ayudando. Si esto sucede, el médico del estudio hablará con usted acerca de qué sucederá luego.

Su participación en el estudio podrá suspenderse si usted necesita un tratamiento no permitido en el estudio o si usted no sigue las instrucciones del estudio. Usted también tiene derecho a retirarse del estudio **en cualquier momento**, incluso después de firmar el formulario de consentimiento, sin tener que dar una razón. Si quiere dejar de participar en el estudio, comuníquese al equipo del estudio y devuelva toda la droga del estudio no utilizada, junto con los frascos vacíos u otros envases usados. Si se retira del estudio prematuramente, el equipo del estudio podrá hacerle algunas preguntas acerca de su participación en el estudio. También podrán pedirle que se someta a algunos otros estudios por su propia seguridad.

La información nueva que recibimos mientras realizamos el estudio podría afectar su decisión de participar en este estudio. Si esto sucede, le comunicaremos esta nueva información y le volveremos a preguntar si aún desea seguir participando en el estudio.

¿Qué sucede cuando el proyecto de investigación finaliza?

NV1205 está en sus primeras etapas de desarrollo. Por lo tanto, es posible que usted no pueda seguir recibiendo la droga del estudio indefinidamente. Cuando el estudio finalice, analizaremos otras opciones de tratamiento con usted. Después de completar la Parte 2, los sujetos que hayan sido beneficiados por el tratamiento y luego de ser verificada la elegibilidad por el Investigador Principal, pasarán a un protocolo de tratamiento continuo y recibirán tratamiento hasta que NV1205 esté disponible en el mercado, el Patrocinador discontinúe el desarrollo de NV1205 para la ALD cerebral infantil o el Patrocinador y/o el Investigador determine que los sujetos no se están beneficiando a partir del tratamiento continuo con NV1205.

¿Qué sucederá con las muestras que me extraigan para realizar análisis?

Durante el transcurso del estudio se extraerán aproximadamente 26 cucharadas (alrededor de 1,5 tazas) de sangre. Esto es menos que la cantidad de sangre que se extrae cuando se dona sangre. Sus muestras de sangre y orina serán etiquetadas con un número del estudio, y no con su nombre. Su identidad no se conocerá fuera del centro del estudio.

Las muestras serán enviadas al laboratorio central, ACM, 150 Elmgrove Park, Rochester, NY 14624 en los EE. UU. Algunas muestras serán enviadas por el Laboratorio Central ACM a varios laboratorios especialistas de los EE. UU (Research Dx: 5 Mason Ln, Irvine, CA, 92618; MicroConstants: 9050 Camino Santa Fe, San Diego, CA 92121; Peroxisomal Diseases Lab Kennedy Krieger Institute 707 North Broadway, Room 530, Baltimore, MD 21205 USA; Brunswick: 200 Turnpike Road Suite 1, Southborough, MA 01772). Las muestras para confirmar



el diagnóstico (prueba genética) serán enviadas a Genometrics, Av. Vitacura 5900, oficina 404, Vitacura, Santiago de Chile, Chile y luego enviadas para análisis a Invitae, 1400 16th Street, San Francisco, CA, 94103. Todas las muestras se almacenarán hasta que sean analizadas. Las muestras serán destruidas después del análisis y la finalización de los resultados del estudio.

El material biológico obtenido se utilizará exclusivamente para los fines especificados en esta investigación.

¿Qué sucede con las muestras no utilizadas obtenidas en este estudio?

Ninguna de sus muestras de sangre se utilizará para estudios genéticos que generarían información sobre su futuro riesgo de salud o sobre tener hijos con un trastorno genético, o información que podría ser relevante para la salud de sus familiares que no son parte del proyecto.

Las muestras serán eliminadas una vez finalizado el estudio y no serán usadas para otros fines

¿A quién contactar en caso de tener preguntas?

Comuníquese con Ricardo Erazo Torricelli llamando al 9 933 07013 por cualquiera de los siguientes motivos:

- si tiene preguntas acerca de su participación en este estudio;
- si siente que ha tenido una lesión relacionada con la investigación o una reacción a la droga del estudio, o;
- si tiene preguntas, preocupaciones o quejas acerca de la investigación.

Si tiene preguntas acerca de sus derechos como sujeto de investigación o si tiene preguntas, preocupaciones o quejas acerca de la investigación, puede contactar a:

Comité de Ética Científico Pediátrico Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna Antonio Varas 360, Santiago, Chile, Francisca Browne Lopez, Presidenta, al teléfono: +56 2 2236 4723, E-mail: comite@comite-ssmo.cl.

Punción lumbar opcional

Como se describió anteriormente, la muestra se utilizará para determinar la presencia de VLCFA en mi líquido cefalorraquídeo. Entiendo que las muestras se almacenarán hasta que sean analizadas. Mi médico me ha explicado el procedimiento de la punción lumbar y estoy de acuerdo con lo siguiente:

_____ Sí, acepto que se me haga el procedimiento de punción lumbar.

_____ No, no acepto que se me haga el procedimiento de punción lumbar.



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL SUJETO

He leído y comprendo los enunciados incluidos en este formulario de consentimiento informado. Todas mis preguntas acerca del estudio y de la participación de mi hijo en él han sido respondidas. Libre y voluntariamente, doy mi consentimiento para permitir que mi hijo participe en el estudio.

Entiendo que yo o mi representante legal recibiremos un original firmado de este formulario de consentimiento y autorización. También entiendo que el formulario de consentimiento original firmado será archivado por el médico del estudio.

Al firmar este Formulario de Consentimiento Informado, acepto que:

- 1) Usted me ha explicado este estudio. Usted ha respondido todas mis preguntas.
- 2) Me ha explicado los posibles daños y beneficios (si los hubiera) de este estudio.
- 3) Sé qué podría hacer en lugar de participar en este estudio. Entiendo que tengo el derecho de no participar en el estudio y el derecho de retirarme en cualquier momento. Mi decisión sobre participar en el estudio no afectará la atención de mi salud en esta institución.
- 4) Tengo la libertad ahora, y en el futuro, de hacer preguntas sobre el estudio.
- 5) Me han dicho que mis registros médicos se mantendrán en reserva salvo en los casos que me describieron.
- 6) Entiendo que no se dará información acerca de quién soy a nadie ni se publicará información sin pedirme autorización previamente.
- 7) Acepto, o doy mi consentimiento para, participar en este estudio.

Sujeto:

Nombre y apellido: _____ Firma: _____

Fecha: _____ RUT: _____

Representante legal: (si corresponde)

Nombre y apellido: _____ Firma: _____

Fecha: _____ RUT: _____

Madre:

Nombre y apellido: _____ Firma: _____

Fecha: _____ RUT: _____

Padre:

Nombre y apellido: _____ Firma: _____

Fecha: _____ RUT: _____



Testigo:

Nombre y apellido: _____ Firma: _____

Fecha: _____ RUT: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

Para uso del Médico del estudio:

Certifico que le he explicado a este sujeto, así como también a los Padres y/o al Representante Legal, la naturaleza y las implicancias de este estudio de investigación. He respondido todas las preguntas y he alentado al sujeto y a los Padres/Representante Legal a que hagan otras preguntas en cualquier momento durante el transcurso del estudio.

Nombre y apellido: _____ Firma: _____

Fecha: _____ RUT: _____

Número de registro o timbre del médico: _____

Director del centro (o delegado, si corresponde)

Nombre y apellido: _____ Firma: _____

Fecha: _____ RUT: _____



COMITE DE ETICA CIENTIFICO
PEDIATRICO
SERVICIO DE SALUD
METROPOLITANO ORIENTE

10-01-2018