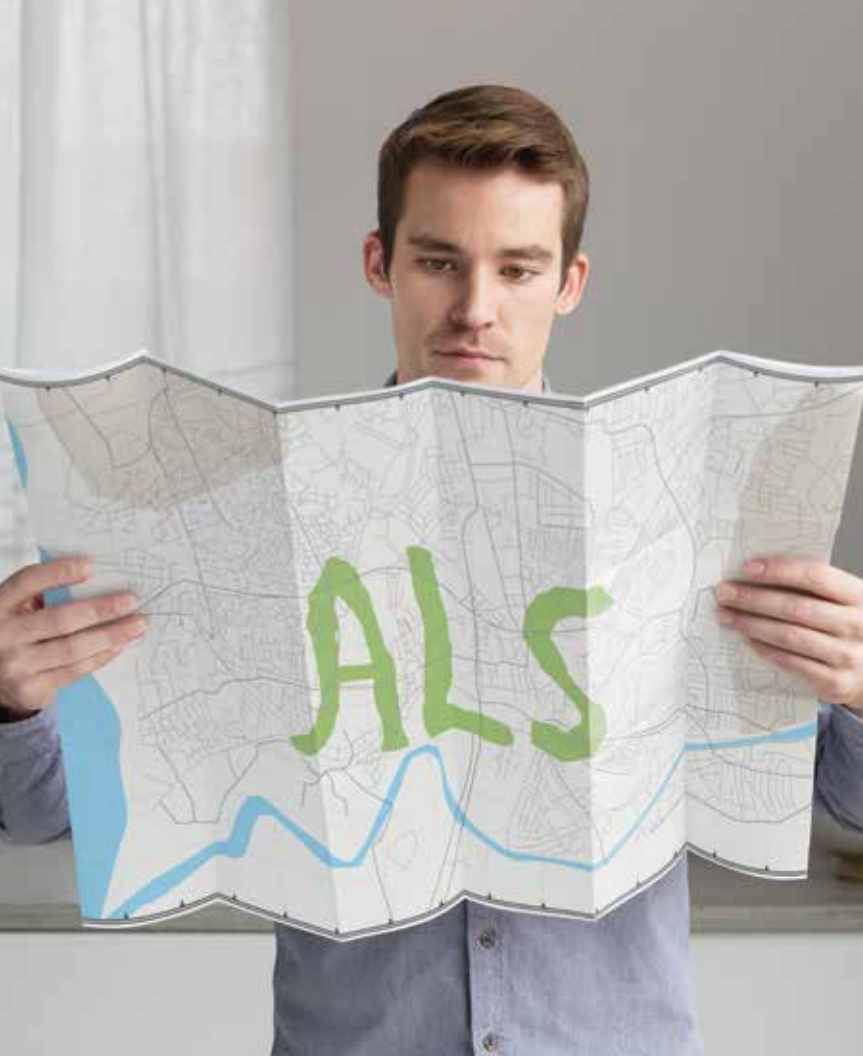



Gracias por considerar su participación
en el estudio ATLAS. Sin voluntarios, la
investigación clínica no sería posible.



Ensayo clínico para adultos portadores de determinadas variantes genéticas de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) sin signos ni síntomas de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

¿Desea contribuir
a la investigación
SOD1-ELA?





Este folleto le proporcionará información sobre la investigación clínica en general, le explicará el estudio ATLAS, le explicará por qué estamos llevando a cabo este estudio, describirá lo que implica la participación en el estudio y le proporcionará información sobre las pruebas genéticas.



¿Qué es un estudio clínico?

Un estudio clínico es una investigación científica diseñada para responder a preguntas importantes sobre un fármaco en investigación, como:

- ▶ ¿Es seguro?
- ▶ ¿En qué medida funciona?
- ▶ ¿Qué dosis funciona mejor?
- ▶ ¿Cuáles son los efectos secundarios?

Todos los fármacos en investigación deben probarse en estudios clínicos antes de que se aprueben y estén disponibles para que los receten los médicos.

Las personas participan en estudios clínicos por diferentes motivos. Por ejemplo, puede que:

- ▶ Se hayan quedado sin opciones de tratamiento aprobadas o alternativas
- ▶ Quieran ayudar a otras personas como ellos o contribuir a ampliar nuestro conocimiento sobre su enfermedad o afección
- ▶ Estén interesados en la estrecha supervisión que reciben cuando están en un ensayo clínico



Incluso antes de que comience un estudio, la seguridad es nuestra máxima prioridad. Cada estudio debe ser revisado y supervisado por un comité ético de investigación clínica (CEIC). Estos grupos, formados tanto por científicos como por no científicos, revisan el plan del estudio para asegurarse de que:

- ▶ Se protegerán los derechos de los participantes
- ▶ No implica riesgos innecesarios
- ▶ El estudio responde a preguntas médicas importantes sin respuesta





El estudio ATLAS.

Estamos llevando a cabo un estudio clínico que podría interesarle. El estudio ATLAS evalúa la seguridad y la posible eficacia de un fármaco en investigación en personas que:

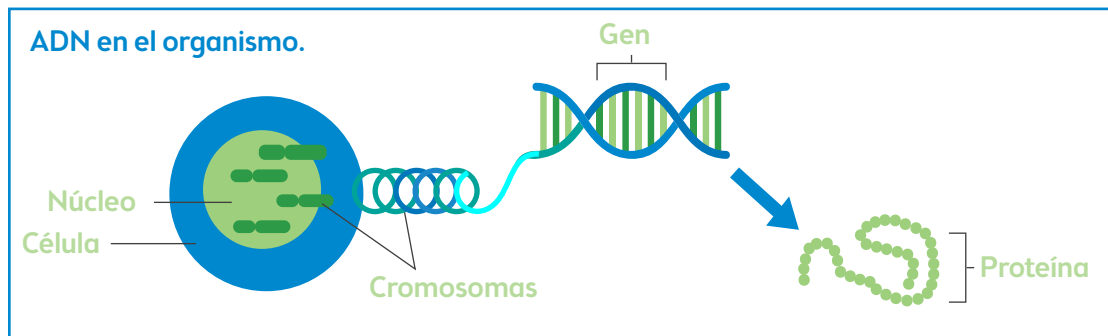
- ▶ No presentan signos ni síntomas de ELA
- ▶ Tienen una determinada variante del gen de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) que tiene una penetrancia alta/completa y se asocia a una enfermedad de progresión rápida
- La penetrancia es la probabilidad de que las personas portadoras de una variante concreta desarrollen la enfermedad
- ▶ Tienen 18 años de edad en adelante

También se aplican otros criterios.



¿Qué son los genes y las variantes?

Los genes indican al cuerpo cómo desarrollarse y funcionar. Los seres humanos tienen aproximadamente 30 000 genes. En el núcleo (o centro) de casi todas las células del cuerpo se encuentra un conjunto completo de nuestros genes. Los genes se organizan en estructuras llamadas cromosomas, y los humanos tienen 23 pares de cromosomas. Los cromosomas están hechos de ADN (ácido desoxirribonucleico), que es una sustancia química organizada en una secuencia lineal. Y los genes son secuencias de ADN, que sirven como plantillas para fabricar proteínas que llevan a cabo la función de cada gen. Las pruebas genéticas son análisis de la secuencia de ADN de un gen que buscan variaciones anómalas. Algunas variaciones pueden ser perjudiciales porque pueden alterar la capacidad del gen para fabricar una proteína funcional. Estas variaciones perjudiciales se denominan mutaciones o variantes causantes de enfermedad.^{1,2}





¿Qué es SOD1-ELA?

En ciertas personas con ELA, se cree que la afección está causada por una proteína superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) anómala. Se cree que las variantes del gen *SOD1* provocan la producción de una proteína SOD1 anómala, lo que probablemente es perjudicial para las células y posiblemente provoca que las células nerviosas se descompongan y mueran. Existen muchos tipos diferentes de variantes del gen *SOD1*.³ El estudio ATLAS está estudiando algunas variantes del gen *SOD1*, pero no todas.

Como probablemente sabrá, la ELA es una enfermedad neurodegenerativa infrecuente en la que las células nerviosas que controlan los músculos (también conocidas como neuronas motoras) se descomponen y mueren con el tiempo. Esto provoca la pérdida progresiva de masa, fuerza y función muscular.





Comprensión de la penetrancia y la progresión de la *SOD1*-ELA.

¿Qué es la penetrancia?

La penetrancia se refiere a la probabilidad de que alguien con una variante génica muestre signos o síntomas de la enfermedad asociada con el gen. No todas las personas con una variante del gen *SOD1* tendrán antecedentes familiares conocidos de ELA. A veces esto se debe a que no todas las personas con una variante del gen *SOD1* desarrollarán ELA a lo largo de su vida. Cuando esto ocurre, se denomina penetrancia reducida. En la actualidad, no hay manera de saber con certeza si una persona con una variante del gen *SOD1* desarrollará signos o síntomas de ELA ni cuándo; es posible que una persona nunca desarrolle signos o síntomas de ELA. Sin embargo, la investigación sugiere que algunas variantes del gen *SOD1* tienen una mayor probabilidad de desarrollar signos o síntomas de ELA, lo que puede estar asociado a una penetrancia alta o completa.⁴ Para ser aptos para el estudio ATLAS, los participantes deben ser portadores de una variante del gen *SOD1* asociada a una penetrancia alta o completa.

¿Qué es la progresión de la enfermedad?

Otras investigaciones indican que algunas variantes del gen *SOD1* están asociadas a una progresión más rápida de los síntomas y la discapacidad, así como a una supervivencia más corta. Pero este no siempre es el caso. Por lo tanto, tener una variante del gen *SOD1* que se sabe que está asociada a una rápida progresión de la enfermedad no predice con certeza la rapidez con la que la enfermedad progresa si se desarrollan signos o síntomas de ELA o cuando estos se desarrollan.⁵

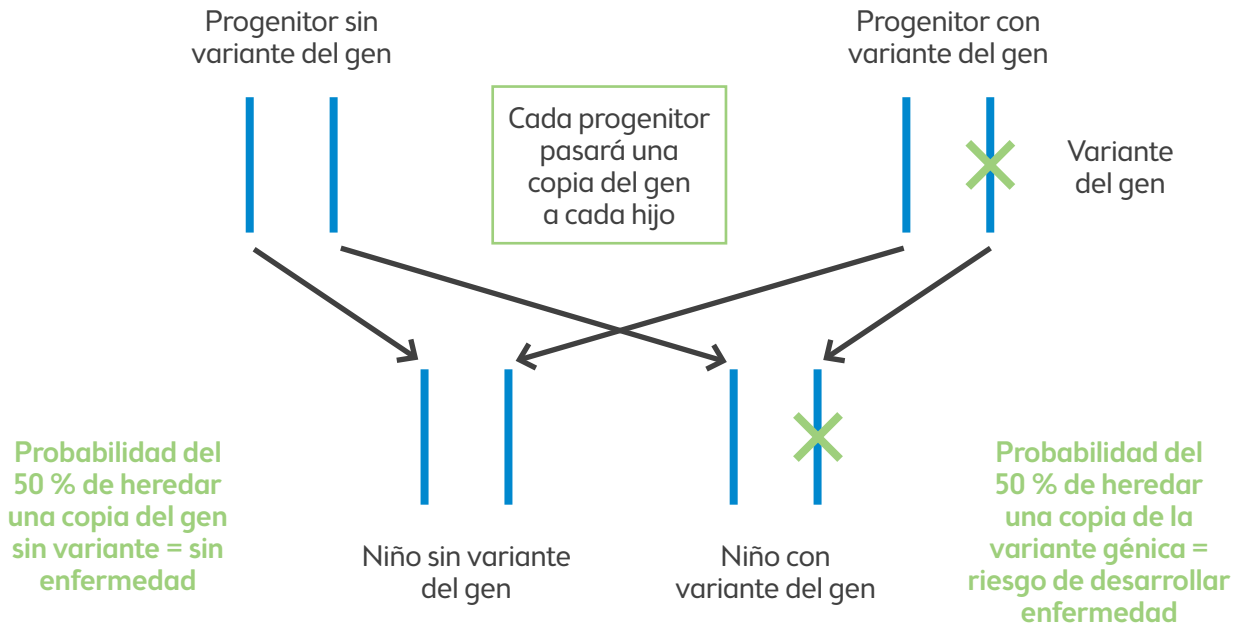


¿Cómo se hereda la variante del gen *SOD1*?

Todos tenemos dos copias de la mayoría de los genes, incluido el gen *SOD1*: una copia proviene de cada progenitor biológico. Si un individuo tiene una variante del gen *SOD1*, normalmente significa que tiene al menos una copia anómala del gen *SOD1*. Tener una copia anómala del gen *SOD1* puede ser suficiente para causar un mayor riesgo de desarrollar ELA. Esto se denomina herencia autosómica dominante (véase el gráfico en la página siguiente) y es como se hereda la mayor parte de la *SOD1*-ELA. En otras palabras, la copia anómala del gen *SOD1* domina sobre la copia normal; por lo tanto, tener solo una copia anómala puede provocar un mayor riesgo de ELA.

Cuando una persona tiene hijos, transmite una copia de cada uno de sus genes a cada hijo. Esto significa que si un progenitor tiene una única variante del gen *SOD1*, existe un 50 % de probabilidades de que la variante del gen *SOD1* se transmita a cada hijo. Como alternativa, existe un 50 % de probabilidades de que la copia normal del gen *SOD1* se transmita a cada hijo. Si una persona no hereda la variante del gen *SOD1* de su progenitor, esto significa que tampoco transmitirá la variante del gen *SOD1* a sus hijos. Los hombres y las mujeres tienen las mismas probabilidades no solo de heredar una variante del gen *SOD1* de sus progenitores, sino también de transmitirla a sus hijos. En muy pocas ocasiones se han notificado variantes de novo en el gen *SOD1*, lo que significa que la variante se produjo por primera vez en ese individuo y no se heredó de un progenitor.²

Herencia autosómica dominante.



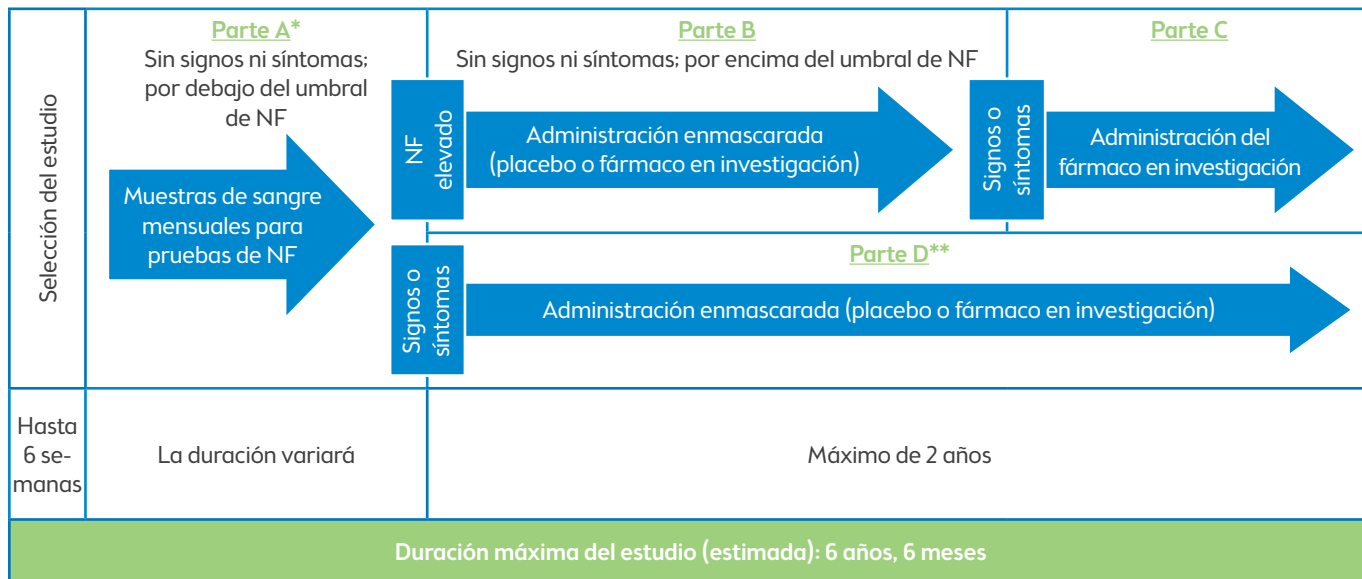


¿Qué importante pregunta médica formulará este estudio?

El estudio ATLAS forma parte de un esfuerzo de investigación clínica de mayor envergadura que tiene como objetivo evaluar la seguridad, la posología y la eficacia potencial de un fármaco en investigación en personas que tienen una variante del gen *SOD1*. Este estudio evaluará si iniciar de forma temprana un fármaco en investigación (antes de los signos o síntomas de ELA) retrasará la aparición de los signos o síntomas de ELA y/o ralentizará el deterioro funcional una vez que aparezcan los signos o síntomas.

El fármaco en investigación (BIIB067) está diseñado para dirigirse al gen *SOD1* y reducir potencialmente el nivel de proteína *SOD1* en personas con ELA asociada a una variante del gen *SOD1*.

¿Qué pasará durante el estudio?



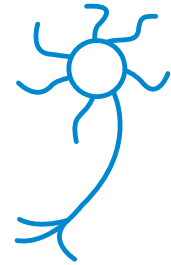
*No todas las personas de la Parte A pasarán a las Partes B, C o D.

**La Parte D puede cambiar durante el estudio a un periodo abierto; “abierto” significa que todos los participantes recibirán el fármaco en investigación. Consulte la Parte D (páginas I6-I7) para obtener más información.

¿Qué es el neurofilamento (NF)?

El neurofilamento es una proteína producida por el organismo que se encuentra en las neuronas. Este estudio utilizará el NF como biomarcador. Los biomarcadores son sustancias que pueden medirse en el organismo y que pueden cambiar como resultado de una enfermedad o un tratamiento. Los ejemplos de biomarcadores incluyen las constantes vitales, como el pulso y la presión arterial, los cambios detectados en las pruebas de diagnóstico por imagen y las pruebas analíticas, como las mediciones del nivel de proteínas. El análisis de biomarcadores a veces puede ayudar a diagnosticar una determinada enfermedad, confirmar o predecir la gravedad de la enfermedad o evaluar en qué medida funciona y es seguro un medicamento en el tratamiento de la enfermedad.^{6,7}

Las personas con una de las variantes del gen *SOD1* que se estudian y con niveles elevados de NF pueden tener más probabilidades de desarrollar signos o síntomas de ELA a corto plazo, pero no es seguro que lo hagan. Los niveles de NF se controlarán estrechamente como parte de la participación en el estudio ATLAS. Sin embargo, el nivel exacto de NF no se revelará al participante ni al médico del estudio.






¿Qué pasará durante el estudio? (cont.)

Fase de selección.

Durante esta fase, el personal del estudio realizará pruebas y procedimientos para asegurarse de que el estudio es una buena opción para usted. Para participar en este estudio, debe someterse a pruebas genéticas para determinar si tiene una de las variantes del gen *SOD1* que se están estudiando. Recibirá sesiones de asesoramiento genético antes y después de la prueba, y puede solicitar asesoramiento genético adicional según sea necesario durante el estudio sin coste alguno. Como recordatorio, incluso aunque tenga una variante del gen *SOD1* en investigación, es posible que nunca desarrolle signos o síntomas de ELA. Tenga en cuenta que las evaluaciones de la visita de selección 2 pueden tener lugar antes, después o en combinación con las evaluaciones de la visita de selección 1, a elección de su médico del estudio.

Este estudio consta de cuatro segmentos: Partes A, B, C y D.

Parte A. Si da positivo para una de las variantes del gen *SOD1* que se están estudiando y supera otras pruebas de selección, será apto para entrar en la Parte A del estudio. Durante esta parte, no recibirá ningún tratamiento del estudio, pero se supervisarán atentamente su estado de salud y su nivel de neurofilamentos (NF) (en casa o en el centro del estudio). El equipo del estudio evaluará mensualmente sus muestras de sangre para comprobar si el nivel de NF está por encima del umbral. Usted y el médico del estudio sabrán cuándo el nivel de NF está por encima del umbral para considerar la aptitud para la siguiente parte del estudio. La duración de la Parte A variará.



Un placebo es una sustancia con el mismo aspecto que el fármaco en investigación, pero que no contiene ningún medicamento real. Los placebos nos ayudan a asegurarnos de que cualquier cambio observado durante el estudio se debe únicamente al fármaco en investigación y no a otro motivo. A los participantes se les asigna su grupo de participante aleatoriamente (al azar) y ni ellos ni el personal del estudio sabrán a qué grupo se les ha asignado hasta después de que finalice el estudio.

Parte B. Si su nivel de NF aumenta por encima del umbral predeterminado durante su participación en la Parte A, el médico del estudio evaluará la causa del aumento de NF. Si el médico del estudio determina que el aumento de NF no es atribuible a una causa alternativa, puede optar por ser examinado para determinar si reúne los requisitos para una posible participación en la Parte B. Durante esta parte del estudio, se le asignará a recibir el fármaco en investigación o un placebo. Un ordenador le asignará aleatoriamente y tendrá las mismas probabilidades de recibir el fármaco en investigación o el placebo. Ni usted ni el personal del estudio sabrán si recibe el placebo o el fármaco en investigación; esto se denomina periodo doble ciego.

El fármaco en investigación o el placebo se administra por vía intratecal, lo que significa que se le administra mediante un procedimiento llamado punción lumbar. Antes de administrar el fármaco en investigación o el placebo, un médico capacitado realizará una punción lumbar (PL). Durante la PL, el médico insertará una aguja en el espacio lleno de líquido al final de la médula espinal atravesando la parte inferior de la espalda. El médico tomará una muestra de líquido cefalorraquídeo y, a continuación, inyectará el fármaco en investigación o el placebo.



¿Qué pasará durante el estudio? (cont.)

Parte C. Si muestra signos o síntomas de ELA durante la Parte B del estudio y su médico del estudio y un grupo de revisores independientes confirman estos signos o síntomas, puede optar por ser examinado para determinar si reúne los requisitos para una posible participación en la Parte C del estudio. Durante esta parte, todos los participantes recibirán el fármaco en investigación; esto se denomina periodo abierto. La duración total de la participación en las Partes B y C del estudio es de aproximadamente dos años.

Parte D. Si comienza a mostrar signos o síntomas de ELA durante su participación en la Parte A o durante la selección para la Parte B, y su médico del estudio y un grupo de revisores independientes confirman estos signos o síntomas, puede optar por ser examinado para determinar si reúne los requisitos para una posible participación en la Parte D del estudio. La Parte D está diseñada para ser otro periodo doble ciego. Durante esta parte, se le asignará aleatoriamente a recibir el fármaco en investigación o un placebo. Sin embargo, a diferencia de la Parte B, de cada tres participantes, dos recibirán el fármaco en investigación y uno recibirá placebo. La duración total de la participación en la Parte D es de aproximadamente dos años.

Es importante que comprenda que el promotor del estudio puede decidir cambiar la Parte D de un periodo doble ciego a un periodo abierto. Esta decisión se puede tomar durante el estudio si se dispone de nueva información (p. ej., de otro estudio clínico) que indique que ya no existe un buen motivo para administrar



placebo a los participantes con signos o síntomas de ELA. En este caso, su médico del estudio le dirá si ha estado recibiendo el fármaco en investigación o el placebo durante la Parte D. Si ha estado recibiendo el placebo, empezará a recibir el fármaco en investigación y comenzará las visitas del estudio al inicio del periodo de dosis de carga de la Parte D. Si ha estado recibiendo el fármaco en investigación, continuará recibiendo sus dosis programadas y continuará con las visitas del estudio de la Parte D según lo previsto.

Visita de finalización anticipada/fin del estudio.

Si interrumpe el estudio anticipadamente por cualquier motivo, tendrá una visita de fin del estudio. Esto ocurrirá aproximadamente cuatro semanas después de la última dosis de su tratamiento del estudio asignado o cuatro semanas después de su última visita de la Parte A. También se realizará una visita de fin del estudio si completa el tratamiento en las Partes B, C o D del estudio. Esta visita puede realizarse en casa o en el centro del estudio.

Si interrumpe la Parte A, no será apto para participar en las Partes B, C o D. De forma similar, si interrumpe el tratamiento del estudio en la Parte B, no será apto para participar en la Parte C.



¿Cómo se supervisará la salud de los participantes?

Puesto que la seguridad es nuestra máxima prioridad, tendrá hasta 34 visitas en el centro del estudio y hasta 58 visitas a domicilio. Estas visitas tendrán lugar aproximadamente cada 28 días (dependiendo de la parte y el periodo del estudio en los que esté), y el personal del estudio realizará varias evaluaciones para supervisar su afección.

► Las evaluaciones del estudio variarán de una visita a otra, pero pueden incluir las siguientes:

- Extracción de muestra de sangre
- Recogida de muestra de orina
- Cuestionarios de salud
- Medición de las constantes vitales
- Electrocardiograma (ECG)
- Punción lumbar
- Notificación de signos o síntomas de ELA
- Exploración neurológica
- Exploración física

Algunas de estas evaluaciones pueden ser incómodas o conllevar ciertos riesgos, pero el personal del estudio le explicará cada evaluación en detalle si decide participar.



¿Existen riesgos potenciales?

Es importante recordar que, al igual que con cualquier fármaco en investigación, nunca se puede estar seguro del resultado. Su salud podría mejorar, podría permanecer igual o podría empeorar. Esto podría ocurrir incluso si se le asigna al grupo de placebo.

No se conocen todos los efectos secundarios de este fármaco en investigación (BIIB067) y puede haber efectos secundarios que sean impredecibles. En un estudio anterior con el fármaco en investigación, BIIB067, los efectos secundarios más frecuentes experimentados por los pacientes fueron: dolor de cabeza, dolor debido al procedimiento, síndrome post-punción lumbar y caídas. Es importante que informe al personal del estudio si experimenta algo inusual durante su participación en el estudio. Los efectos del fármaco en investigación cuando se combina con otros medicamentos o sustancias, como el alcohol, no se conocen por completo. Una combinación de medicamentos y alcohol u otras sustancias podría provocar reacciones graves o incluso potencialmente mortales. Por lo tanto, mientras esté en el estudio, siempre debe comentar con su médico el uso de cualquier medicamento (de venta sin receta, con receta, a base de hierbas o drogas recreativas) o sustancias como el alcohol antes de tomar el fármaco en investigación. En el formulario de consentimiento informado se proporcionan más detalles sobre los riesgos y los posibles efectos secundarios. Siempre puede hablar con su médico del estudio sobre cualquier preocupación que tenga en cualquier momento durante el estudio.



Asesoramiento y pruebas genéticas como parte del estudio ATLAS.

¿Qué es el asesoramiento genético?

El asesoramiento genético es el proceso de ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las enfermedades hereditarias.

► Este proceso incluye:

- Recopilar historias personales y familiares para informar a la persona acerca del riesgo genético y la posibilidad de desarrollar la afección
- Proporcionar información sobre herencia, pruebas, gestión, prevención, recursos e investigación
- Asesoramiento para promover elecciones informadas y la adaptación al riesgo o afección^{1,8}



Todos los participantes del estudio ATLAS recibirán asesoramiento genético y pruebas genéticas del gen *SOD1* sin coste alguno. Se proporcionará asesoramiento genético antes y después de las pruebas genéticas (antes y después de la prueba). Las citas de asesoramiento genético se realizarán en persona en el centro del estudio o por teléfono o teleconferencia. El participante puede invitar a más familiares o amigos a unirse a la cita, si lo desea.



Asesoramiento y pruebas genéticas como parte del estudio ATLAS. (cont.)

Los participantes pueden retirar su consentimiento para la participación en el estudio ATLAS después de reunirse con su proveedor de asesoramiento genético (o en cualquier momento del estudio) si deciden que ya no desean continuar con las pruebas genéticas o la participación en el estudio. Las siguientes listas incluyen temas que normalmente se revisan y comentan en las citas de asesoramiento genético presintomático antes y después de las pruebas.

► Cita de asesoramiento genético antes de la prueba:

- Recopilar los antecedentes médicos del participante y un historial familiar detallado
- Comentar la genética de la ELA, incluyendo lo que se conoce actualmente y lo que sigue siendo incierto sobre el gen *SOD1* y la asociación de las variantes del gen *SOD1* con el riesgo de ELA
- Explorar los posibles beneficios, riesgos y limitaciones de las pruebas genéticas
- Ayudar a los participantes a comprender los posibles riesgos sociales y psicológicos asociados con el hecho de conocer el resultado de la prueba genética de la variante del gen *SOD1*
- Comentar el posible impacto de los resultados de las pruebas genéticas en la salud personal, el seguro y las implicaciones para los miembros de la familia
- Comentar las opciones de recogida de muestras para las pruebas genéticas, que puede realizarse en el centro del estudio o mediante la recogida de muestras en el domicilio



- Para la recogida de muestras en el domicilio, un técnico de extracción de sangre que trabaje con el estudio visitará el domicilio del participante y después enviará la muestra de sangre por correo al laboratorio para su análisis
 - Los resultados están disponibles aproximadamente entre 10 y 21 días después de la recogida de la muestra
- Cita de asesoramiento genético después de la prueba:
- Revelar y revisar el resultado de la prueba genética de *SOD1* del participante
 - Comentar las posibles implicaciones del resultado de la prueba genética para el participante y sus familiares
 - Ayudar a identificar recursos de apoyo para los participantes y sus familiares, que también puedan estar en riesgo y podrían beneficiarse del asesoramiento genético y las pruebas genéticas (ya sea mediante la participación en el estudio o fuera de ATLAS)^{2,8}

No se compartirá ninguna información de identificación personal de las personas derivadas al estudio ni de las personas que participan en el estudio fuera del personal del estudio y de las autoridades reguladoras. Los resultados de las pruebas genéticas se envían al proveedor de asesoramiento genético y al investigador del estudio en el centro del estudio donde está inscrito el participante.



Beneficios, cargas y riesgos de las pruebas genéticas.

Las pruebas genéticas no son adecuadas para todos. A continuación se enumeran algunos de los beneficios y riesgos generales. La lista es limitada y no todos los puntos pueden aplicarse a todo el mundo. Sin embargo, podrían proporcionar algunos aspectos útiles en los que pensar al considerar la realización de las pruebas genéticas. Se recomienda que las personas hablen al respecto con sus médicos y, posiblemente, con sus familiares.

- ▶ Conocer los resultados de una prueba genética puede ayudar a las personas a estar más involucradas en su planificación de su salud y su vida, como decisiones familiares, participación en ensayos clínicos y otro tipo de planificación.
- ▶ Los riesgos físicos asociados a las pruebas genéticas son muy pequeños, ya que la prueba se realiza utilizando una muestra de sangre.
- ▶ Antes de decidir someterse a pruebas genéticas, debe tenerse en cuenta cómo los resultados pueden llegar a afectar a los familiares, la posibilidad de discriminación genética en el trabajo y la asegurabilidad de la discapacidad, la salud y/o el seguro de vida.



No hay respuestas correctas o incorrectas en lo que respecta a la realización de las pruebas genéticas, **aparte de cuál sea la respuesta correcta para cada persona y su familia.**



¿Desea más información?

Si decide participar en el estudio, todos los tratamientos y evaluaciones relacionados con el estudio se le proporcionarán sin coste alguno. Se puede ofrecer una compensación por el tiempo y el desplazamiento.

La participación es voluntaria y podrá abandonar el estudio en cualquier momento sin penalización alguna. Solo le pedimos que se ponga en contacto con el personal del estudio, y puede que estos le pidan que visite el centro del estudio para una visita final con evaluaciones.

Si desea obtener más información sobre la participación en este estudio, póngase en contacto con el personal del estudio utilizando los datos que se indican a continuación.

[BLOQUE DE CONTACTO DEL CENTRO]



Referencias.

1. ALS Association (n.d.). *Genetics*. www.als.org/research/research-we-fund/scientific-focus-areas/genetics.
2. MedlinePlus (n.d.). *Genetics*. www.medlineplus.gov/genetics/.
3. ALS Association (n.d.). *SOD1 (copper zinc superoxide dismutase 1) and ALS*. www.alsa.org/research/focus-areas/genetics/sod1.html.
4. MedlinePlus Genetics (n.d.). *Help me understand genetics*. www.medlineplus.gov/genetics/understanding/.
5. ALS Association (n.d.). *Stages of ALS*. www.als.org/understanding-als/stages.
6. U.S. Food & Drug Administration (2017, March 3). *What are biomarkers and why are they important?* transcript. www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/what-are-biomarkers-and-why-are-they-important-transcript.
7. ALS Association (n.d.). *Biomarkers*. www.als.org/research/research-we-fund/scientific-focus-areas/biomarkers.
8. National Society of Genetic Counselors (n.d.). *Who are genetic counselors?* www.aboutgeneticcounselors.org/who-are-genetic-counselors/who-are-genetic-counselors.