



Ensayo clínico en fase II,
abierto, para investigar la eficacia
y la seguridad de la administración
de ERO04 intraamniótico
en participantes varones con displasia
ectodérmica hipohidrótica ligada
al cromosoma X (DEHLX)

Le invitamos a participar en un estudio de investigación.

Antes de que decida si va a participar, es importante que comprenda por qué se lleva a cabo esta investigación y sus implicaciones.

Este folleto tiene por objeto explicarle qué es el estudio EDELIFE y qué se espera por su parte.

Cuestiones importantes que necesita saber sobre el estudio EDELIFE

Queremos someter a ensayo y encontrar un tratamiento para los niños afectados con DEHLX. Estamos realizando un estudio sobre un tratamiento denominado ER004, un medicamento experimental. ER004 se ha creado para sustituir una proteína que no tienen las personas afectadas por la DEHLX y se administrará antes del nacimiento.

El estudio se realiza en varios centros de Europa y los EE. UU. En España, habrá un centro abierto, en Murcia.

Se le invita a participar en este estudio por las siguientes razones:

Está embarazada de un niño varón y el feto padece DEHLX:

- El tratamiento se administrará al feto en las semanas 26, 28-29 y 31-32 del embarazo.
- No se realizará ningún tratamiento después de que nazca.
- Su hijo permanecerá en el estudio para someterse a revisiones de seguimiento durante 5 años después de su nacimiento con el fin de comprender todos los efectos del tratamiento.
- Este estudio se sumará a su atención normal para el embarazo y requerirá visitas específicas del estudio en Murcia.

Es un varón con DEHLX y es familiar de una mujer embarazada cuyo feto padece DEHLX y está participando en el estudio:

- Solo es necesario que acuda a una visita como parte de su participación en el estudio para recopilar datos sobre sus síntomas de DEHLX.

1. ¿Por qué estamos haciendo este estudio?
2. ¿Quién puede participar en el estudio?
3. ¿Qué debo saber sobre el medicamento experimental, ER004, y el procedimiento para administrarlo?
4. Estoy embarazada: ¿qué tendré que hacer si decido participar?
5. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del tratamiento?
6. Cuestiones a considerar antes de decidir participar en el estudio para las mujeres embarazadas
7. Soy un familiar consanguíneo varón de una mujer embarazada afectado por la DEHLX: ¿qué tendré que hacer si decido participar?
8. Más información acerca de la participación

Cómo ponerse en contacto con nosotros

Si algo no le queda claro o si tiene preguntas sobre este estudio, hable con el médico del estudio que está a cargo del estudio,

Dra.med Encarnación Guillén Navarro:
guillen.encarna@gmail.com

o la asociación de pacientes:
infos@displasiaectodermica.org

1. ¿Por qué estamos haciendo este estudio?

Como usted sabe, actualmente no existe ningún tratamiento para la DEHLX. Pierre Fabre y la Fundación EspeRare, conocidas como los promotores* del estudio, están llevando a cabo un estudio de investigación o un estudio clínico*, denominado EDELIFE, sobre la seguridad* y los posibles beneficios para la salud de un medicamento experimental para la DEHLX denominado ERO04*.

Anteriormente, seis niños afectados por la DEHLX recibieron el tratamiento con ERO04 antes del nacimiento (tratamiento prenatal*). Después del nacimiento, los seis bebés mostraron una mejoría en algunos síntomas, especialmente en cuanto a su capacidad de sudar. Algunos de estos resultados se han comunicado en una revista científica (N Engl J Med 2018; 378:1604-1610).

Estos tratamientos prenatales que utilizan ERO04 indicaron el potencial de este medicamento experimental para prevenir o, como mínimo, reducir de forma significativa la intensidad de algunos síntomas de la DEHLX.

Ahora queremos confirmar estos resultados preliminares en un estudio clínico sólido, con 2 objetivos:

Queremos averiguar si el tratamiento prenatal con ERO04 se tolera bien

Queremos averiguar si el tratamiento prenatal con ERO04 puede dar lugar a una mejoría duradera de algunos síntomas en niños afectados por la DEHLX

Si es satisfactorio, este estudio podría dar lugar a que ERO04 se autorice como el primer tratamiento disponible en el mercado para la DEHLX.

2. ¿Quién puede participar en el estudio?

Buscamos dos perfiles diferentes de participantes en nuestro estudio EDELIFE.

Estos dos grupos nos ayudarán a evaluar y cuantificar mejor los efectos del tratamiento comparando los datos recopilados de los niños que han recibido ERO04 con los datos recopilados de varones afectados por la DEHLX que no han recibido ERO04. Si no se puede incluir en el estudio un familiar consanguíneo varón, utilizaremos los datos existentes y recopilados previamente para la comparación.

El grupo de participantes tratados*

Necesitamos aproximadamente 20 participantes* para participar en nuestro estudio y que recibirán tratamiento con ERO04.

Este «grupo de participantes tratados» estará compuesto por mujeres embarazadas con un diagnóstico genético confirmado* de DEHLX y que esperan un hijo varón.

El grupo de comparación (comparativo o de control)*

También necesitamos 20 participantes que sean familiares consanguíneos varones afectados por la DEHLX de la mujer embarazada para formar un «grupo de comparación».

Este grupo no recibirá el tratamiento con ERO04.

■ Le invitamos a participar en este estudio por las siguientes razones:

- Usted es una mujer embarazada (de 18 años o más) con un diagnóstico genético confirmado de DEHLX que espera un hijo varón y cuyo hijo podría verse afectado por la DEHLX.

Como el tratamiento se administrará a su hijo afectado por la DEHLX antes de que nazca, se le pide que participe en este estudio y que acepte el tratamiento de su hijo mientras está en el útero.

Le pediremos los datos de contacto de un familiar consanguíneo varón con DEHLX que quisiera participar en el grupo de comparación. Si no tiene esta información o si su familiar no puede participar, esto no debería afectar a su participación en este estudio, ya que los datos de comparación se pueden obtener de otras fuentes.

- Usted es un familiar consanguíneo varón afectado por la DEHLX de una mujer embarazada cuyo hijo recibirá tratamiento en el estudio.

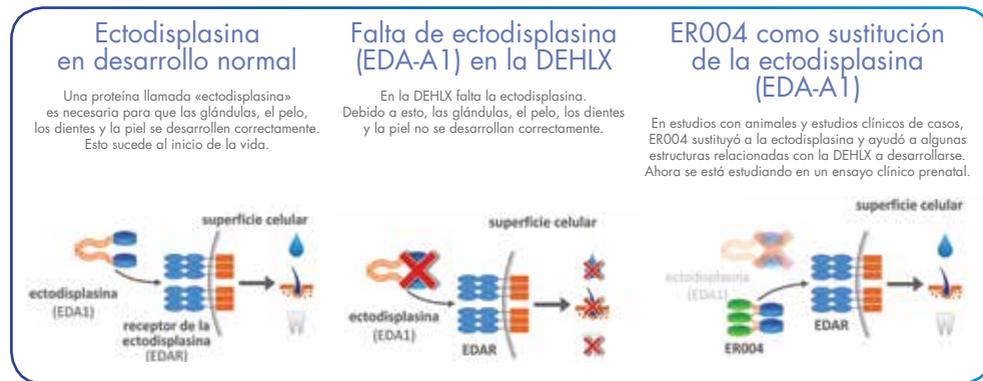
No recibirá ningún tratamiento si decide participar en este estudio. Sin embargo, su participación en el grupo de comparación* es fundamental para el éxito de este estudio, ya que necesitamos recopilar datos de varones no tratados con DEHLX para demostrar si el tratamiento ha funcionado o no.

3. ¿Qué debo saber sobre el medicamento experimental, ER004, y el procedimiento para administrarlo?

■ ¿Qué es ER004?

ER004 es un medicamento experimental*. Su uso no está autorizado, excepto en estudios clínicos, y no está disponible para la venta.

Se espera que ER004 sustituya una proteína importante llamada EDA (ectodisplasia-A) que no tienen las personas afectadas por la DEHLX. La ausencia de esta proteína durante el desarrollo del bebé en el útero conlleva que algunas estructuras importantes no se formen correctamente (glándulas sudoríparas, pelo, dientes, etc.). Al administrarse a los bebés varones afectados por la DEHLX en el momento adecuado en el útero, ER004 debe actuar como sustitución de la EDA que falta y desencadenar el proceso que da lugar al desarrollo normal de la piel, los dientes, el pelo y las glándulas sudoríparas del bebé, lo que conlleva una mejor formación de estas estructuras.



Administrar ER004 a su bebé mientras aún está en el útero puede sonar un poco peligroso. Sin embargo, creemos que este es el único momento en el que puede funcionar el tratamiento. Puede que recuerde que, Edimer Pharmaceuticals, que previamente desarrolló el tratamiento, realizó un estudio de investigación en el que se administraba ER004 a los recién nacidos afectados durante los primeros catorce días de vida. Aunque ER004 no conlleva ningún efecto

secundario importante o significativo, no funcionó a la hora de mejorar los síntomas de la DEHLX. En la actualidad, entendemos que la sustitución de la proteína EDA que falta por ER004 tras el nacimiento se realizó demasiado tarde ya que el desarrollo de las estructuras ya se había producido. Por lo tanto, para que la sustitución de ER004 tenga posibilidades de funcionar, se debe administrar durante el desarrollo de las estructuras importantes (glándulas sudoríparas, pelo, dientes, etc.) antes del nacimiento.

■ ¿Cómo se le administra ER004 a su hijo en el útero?

ER004 se administra en un procedimiento que se parece mucho a una amniocentesis*. Con una aguja y una jeringuilla cargada con ER004 y guiándose mediante ecografía*, un médico experimentado inyectará ER004 en el líquido (líquido amniótico*) que rodea a su bebé. Durante esta fase del embarazo, los bebés suelen tragar líquido amniótico y, por lo tanto, deberían tragar el ER004 añadido al mismo tiempo. Una vez tragado, el bebé absorberá ER004. Este procedimiento se repetirá dos veces más durante su embarazo (es decir, tres tratamientos en total).

Creemos que ER004 no pasa a la mujer embarazada y, por lo tanto, no se prevé ningún beneficio en su propia salud. Durante el periodo de tratamiento, y hasta 1 mes después del nacimiento de su bebé, su salud se supervisará de cerca junto con la de su bebé.

4. Estoy embarazada: ¿qué tendré que hacer si decido participar?

(si es un familiar varón de la mujer embarazada, puede saltarse esta parte e ir directamente a la parte 7)

Para las mujeres embarazadas que reciben el tratamiento, el estudio se divide en 3 partes:



A continuación, se muestra una representación gráfica del estudio, sus distintas fases, las diferentes visitas y cuánto tiempo duran:

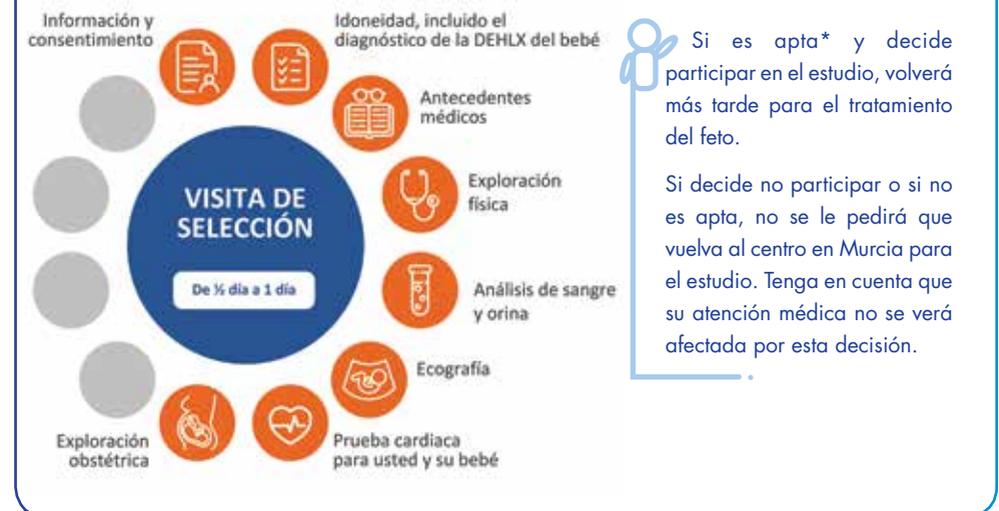


Si decide participar en este estudio, se le pedirá que acuda a visitas en el centro clínico de Murcia durante cada periodo del estudio. También se recomienda que dé a luz en Murcia. En conjunto, habrá 14 visitas a lo largo de 5 años.

Periodo de selección:

- La selección consiste en 1 visita al centro clínico de Murcia. Se prevé que esta visita dure de medio día a un día entero y tenga lugar entre las semanas 19 y 24 del embarazo.
- En esta visita se confirmará que espera un hijo varón. El equipo del estudio comprobará si su hijo está afectado o no por la DEHLX mediante una ecografía* no invasiva.
- Los médicos tomarán una muestra de sangre y llevarán a cabo una serie de pruebas médicas no invasivas distintas en usted para determinar si usted y el feto pueden participar en el estudio (es decir, decidir si usted es apta*).
- Tendrá la oportunidad de hablar sobre el estudio en persona con Dra.med Encarnación Guillén Navarro, el médico responsable del estudio en Murcia, o con su delegado.

A continuación, se muestra una ilustración gráfica de las pruebas a las que se someterá en la visita de selección:



Periodo de tratamiento:

- El tratamiento para el feto tendrá lugar en el centro de Murcia durante 3 visitas, con aproximadamente 3 semanas de diferencia, en las semanas 26, 28-29 y 31-32 de embarazo.
- En cada visita, recibirá una inyección de ERO04. Cada visita requerirá que acuda al centro durante 2 días. Antes de cada inyección, se realizará una revisión de la salud tanto suya como de la de su bebé, para asegurarse de que todo esté bien y que puedan recibir el tratamiento. Después de la inyección, descansará y será necesario que pase la noche en el centro para permanecer en observación.
- En la primera visita de tratamiento, le pediremos que se someta a una RM* con el fin de evaluar el desarrollo de los dientes de su bebé antes del tratamiento con ERO04. El procedimiento no se considera generalmente doloroso, pero la máquina hace un ruido fuerte. El procedimiento no debería durar más de 90 minutos.
- Como parte de la primera visita de tratamiento, le pediremos entrevistarle. Esta entrevista se realizará de forma remota y no tendrá que acudir al centro de Murcia para ello. Esta entrevista la realizará un entrevistador capacitado, cuyo objetivo es escuchar sus puntos de vista, las experiencias, las sensaciones y las opiniones sobre la DEHLX y el tratamiento con ERO04. Esta entrevista se grabará (sonido solamente) y debe durar aproximadamente 30 minutos.
- No se realizará ningún tratamiento después de que nazca su bebé.

A continuación, se muestra una ilustración gráfica de los procedimientos a los que se someterá en una visita de tratamiento:



Seguimiento:

El periodo de seguimiento empieza con el nacimiento de su hijo y durará hasta que su hijo tenga 5 años de edad. Tras el parto, se le pedirá que acuda al centro clínico para realizarle 9 visitas más con su hijo.

Cuando tenga



Las exploraciones médicas de su hijo nos permitirán evaluar si el tratamiento ha funcionado y si es seguro.

- Cada visita durará entre medio día y un día entero. Le harán pruebas ligeramente distintas en las diferentes visitas.
- En estas visitas de seguimiento, su hijo se someterá a varias pruebas para comprobar sus síntomas de la DEHLX y para asegurarse de que esté bien. Ninguna de estas pruebas es invasiva.
- Los médicos extraerán una muestra de sangre de su hijo en 3 visitas de seguimiento diferentes. El análisis de la sangre de su hijo mostrará información muy importante sobre cómo se ha enfrentado al tratamiento. En conjunto, el volumen de sangre extraído en estas 3 visitas representará aproximadamente una cucharadita (6 ml). Un profesional capacitado habituado a tratar bebés pequeños le extraerá la sangre.
- Es importante evaluar el resultado del tratamiento observando el crecimiento de los dientes de su hijo, por lo que estos se examinarán en cada visita.
 - Se prevé una evaluación mediante RM entre los 3 y 6 meses de edad. Para ello, su hijo no necesitará sedación. A lo largo de este procedimiento, usted estará junto a su hijo. El procedimiento no se considera generalmente doloroso, pero la máquina hace un ruido fuerte. El procedimiento completo no debería durar más de 90 minutos.
 - Se realizará una radiografía entre los 36 y 60 meses de edad.
- En algunas visitas, se le pedirá que rellene cuestionarios sobre su calidad de vida y la de su hijo. No tardará más de 40 minutos en hacerlo.
- Como se menciona en el periodo de tratamiento, le pediremos entrevistarle de nuevo. Estas entrevistas se realizarán de la misma forma que durante el periodo de tratamiento. Su hijo no necesita estar presente. Esta entrevista se grabará (sonido solamente) y durará aproximadamente 1 hora.
- También se someterá a algunas pruebas, pero solo en el parto y en la visita de seguimiento inmediatamente después del parto para garantizar que su salud no se haya visto afectada por el tratamiento de su hijo.

A continuación, se muestra una ilustración gráfica del panel de pruebas a las que se someterá su hijo en una visita de seguimiento habitual:



¿Qué ocurre si no quiero seguir participando?

Recuerde que tiene derecho a decidir, en cualquier momento durante el estudio, no seguir participando, aunque hubiera elegido inicialmente participar. Esta decisión no afectará de ningún modo a la atención médica que reciba.

5. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del tratamiento?

Los efectos secundarios pueden provenir del medicamento experimental, ERO04, y del procedimiento de la inyección en sí mismo. Si desea obtener más información sobre los posibles riesgos asociados a la inyección de ERO04, pregunte al médico del estudio.

- Hasta el momento, no se ha detectado que el ERO04 tenga efectos secundarios importantes indeseables, pero es un producto en desarrollo y, por lo tanto, puede tener efectos secundarios desconocidos. Si decide participar en el estudio, se le informará más adelante.
- El procedimiento de inyección es como una amniocentesis y creemos que los riesgos asociados a este son los mismos. Las complicaciones van desde molestias leves en el momento de la inyección hasta el parto prematuro de su bebé, y problemas de salud que puedan ser graves para él debido al parto prematuro. Estos riesgos y la probabilidad de que se produzcan se aclararán más adelante.

La seguridad del participante siempre es nuestra primera preocupación en un estudio de investigación, y su seguridad y la del feto se supervisarán de cerca para detectar cualquier acontecimiento adverso durante su participación en el estudio EDELIFE.

6. Cuestiones a considerar antes de decidir participar en el estudio para mujeres embarazadas

- Venir del extranjero: las mujeres embarazadas que crean que cumplen los criterios de inclusión, pero vivan en un país en el que no existe ningún centro del estudio abierto podrían participar en el estudio y, por tanto, se recomienda encarecidamente que se pongan en contacto con los investigadores de los centros.
- Deberá tener una confirmación genética de su estado de portadora de DEHLX para poder participar en el estudio. Si no está segura de ello, póngase en contacto con su médico de cabecera o con un genetista clínico, que debería poder ayudarle con este requisito.
- Le informamos de que los procedimientos y las pruebas a los que se someterá como parte del estudio no sustituyen de ninguna manera su atención médica habitual para el embarazo, que tendrá que continuar como de costumbre. Las visitas del estudio se suman al resto de la atención médica habitual.
- Tenga en cuenta que el tratamiento con ERO04 no es un tratamiento de terapia génica y no hará ningún cambio en el ADN del interior de las células de su bebé. En su lugar, ERO04 está diseñado para corregir el desarrollo de su bebé únicamente durante el tercer trimestre. Su hijo podrá transmitir el gen DEHLX defectuoso a sus hijas.
- Le pedimos que considere dar a luz en el centro de Murcia. Aunque esto no es obligatorio, se prefiere, ya que la recopilación de datos importantes es más probable que sea satisfactoria aquí.
- Si planea un nacimiento en casa, no se le puede incluir en este estudio. Aunque no se permite el nacimiento en casa, los bebés nacidos fuera del hospital debido a circunstancias imprevistas permanecerán en el estudio.
- La vacuna contra la covid no es un requisito para participar en el estudio. Sin embargo, se le pedirá que se haga una prueba para la detección de la covid antes de cada visita para las inyecciones de ERO04. Si da positivo para el coronavirus en ese momento, la decisión de continuar o no con el tratamiento la tomará el médico del estudio y los promotores teniendo en cuenta cada caso particular. También se realizará una prueba para la detección de la covid en el parto.

- Le pedimos que tenga en cuenta que este estudio es un compromiso a largo plazo. Se le realizará un seguimiento a su hijo en Murcia hasta que tenga 5 años de edad y se realizarán 10 visitas al centro de Murcia desde el nacimiento en adelante. Sabemos que esto es una gran petición, pero debemos asegurarnos de que los posibles beneficios del tratamiento duren mucho tiempo para que el medicamento se considere adecuadamente probado. Para confirmar esto, necesitamos ver a su hijo de forma regular hasta que tenga 5 años.
- Mientras usted y su hijo participen en el estudio, no se le permitirá participar en otro estudio de investigación.
- Podría resultarle molesto que le entrevistemos y le grabemos como parte del estudio. Podrá detener o finalizar la entrevista en cualquier momento. También se le ofrecerán indicaciones para obtener asistencia.
- Si participa en este estudio, el promotor o sus representantes no le pagarán ni le recompensarán de ningún otro modo material. Los gastos en los que se incurra por la participación en el estudio se reembolsarán según la normativa local. Durante su participación en el estudio, le ofreceremos la posibilidad de organizar y gestionar los servicios del desplazamiento para sus visitas del estudio.

7. Soy un familiar consanguíneo varón de una mujer embarazada afectado por la DEHLX: ¿qué tendré que hacer si decido participar?

(si es una mujer embarazada, puede saltarse esta parte)

Para participar, debe tener entre 6 meses y 75 años de edad y debe ser un familiar consanguíneo de la mujer embarazada afectado por la DEHLX. No se le debe haber tratado previamente con ER004.

Se le pedirá que acuda al centro clínico en Murcia solo para una visita. Esta visita debe tener lugar antes de que el bebé tratado alcance los 6 meses de edad.

Antes de la visita, el equipo médico de Murcia habrá compartido con usted información más detallada sobre el estudio para ayudarle a decidir si desea participar o no.

Si decide no participar, su participación en el estudio terminará y no nos pondremos en contacto con usted de nuevo. Tenga en cuenta que su atención médica no se verá afectada por esta decisión. Si decide participar en el estudio, acudirá a una visita al centro médico de Murcia.

- Esta visita durará entre medio día y un día entero.
- Se le realizarán pruebas médicas. La mayoría de estas pruebas no son invasivas y no deberían provocarle molestias importantes, pero podría ser necesaria una muestra de sangre para confirmar la mutación de la DEHLX.

A continuación, se muestra una ilustración gráfica de las pruebas a las que se someterá cuando acuda a su visita:



¿Qué ocurre si no quiero seguir participando?

Recuerde que tiene derecho a decidir, en cualquier momento durante el estudio, no seguir participando, aunque hubiera elegido inicialmente participar. Esta decisión no afectará de ningún modo a la atención médica que reciba.

8. Más información sobre la participación

Si está interesado en el estudio, póngase en contacto con Dra.med Encarnación Guillén Navarro, el médico responsable del estudio en España, que, posteriormente, compartirá más información con usted sobre el estudio, como, en caso de que desee, la hoja de información completa en la que se detalla todo el estudio.

Tómese todo el tiempo que necesite para reflexionar antes de la visita de selección. Si ayuda, comente el estudio con su familia, sus amigos o su equipo médico (matrona, médico de cabecera, etc.) antes de dar su consentimiento o decidir no participar.

En la visita de selección, tendrá la oportunidad de hablar sobre el estudio en persona con Dra.med Encarnación Guillén Navarro. Podría ser una buena idea preparar y tener listas algunas preguntas escritas.

Sitio web del ensayo clínico de EDELIFE: <https://edelifeclinicaltrial.com/>

Información sobre ensayos clínicos:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04980638?term=EDELIFE&draw=2&rank=1>

Estudio/ensayo clínico	Estudio de investigación o experimental con personas cuyo objetivo es obtener un conocimiento médico.
Participantes, sujetos	Se denominan así las personas que participan en un estudio clínico.
Promotor	Las partes responsables de iniciar o financiar el estudio EDELIFE.
Médico del estudio	El médico que dirige el estudio o algunas de sus actividades.
Líquido amniótico	Líquido que rodea al bebé durante el embarazo.
Datos	Información recopilada en estudios para ayudar a abordar cuestiones de investigación, como la evaluación de los efectos del tratamiento.
Genotipo	Constitución genética de un organismo.
Medicamento experimental	Medicamento que aún no ha sido autorizado para su uso y, por lo tanto, no está disponible en el mercado.
Consentimiento informado	Proceso en el que se conocen los datos clave sobre un estudio clínico antes de decidir si desea participar o no.
Tratamiento de referencia	Plan de tratamiento que la mayoría de la comunidad médica aceptaría como apropiado.
Efecto secundario	Cualquier acción o efecto no deseado de un fármaco o tratamiento.
Seguridad	Detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos secundarios.
ER004	Una sustitución de la proteína EDA que se produce en un laboratorio.
Diagnóstico genético confirmado	Análisis de ADN. Prueba médica para identificar los cambios (mutación) en el gen EDA.

Ecografía	Tipo de exploración que utiliza ondas de sonido de alta frecuencia para crear una imagen de parte del interior del cuerpo.
RM	Tipo de exploración que usa campos magnéticos potentes y ondas de radio para producir imágenes detalladas del interior del cuerpo.
Grupo de participantes tratados	Los bebés y los niños que habrán participado en el estudio y que habrán recibido el tratamiento, ER004.
Grupo de comparación	Los familiares varones de la mujer embarazada afectados por DEHLX que no hayan recibido tratamiento y que servirán como punto de referencia para conocer cómo son los síntomas sin recibir tratamiento.
Selección	Parte del tratamiento en la que la mujer embarazada decide si participar o no en el estudio y se comprueba su idoneidad.
Tratamiento	Parte del estudio en la que se realiza el tratamiento, durante el embarazo.
Seguimiento	Parte del estudio en la que se evalúa a los niños para comprobar el efecto del tratamiento, desde el nacimiento hasta los 5 años de edad.
Apto	Confirmación de que un participante ha cumplido todos los requisitos para ser incluido en el estudio.
Tratamiento prenatal	Tratamiento administrado al feto antes de que nazca, en el útero de su madre.
Amniocentesis	Procedimiento utilizado durante el embarazo para extraer una pequeña muestra de líquido amniótico para su análisis.

