

Numéro du patient : _____

Formulaire de consentement éclairé

Titre du programme :	Programme d'accès géré (PAG) pour le traitement combiné par lumacaftor/ivacaftor
Promoteur du programme :	Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., Florapark 3a, 2012 HK Haarlem, Pays-Bas
Numéro du programme :	VX14-809-902
Nom du médicament :	Comprimés de lumacaftor et d'ivacaftor en association à doses fixes (200 mg de LUM/125 mg d'IVA) pour administration orale
Organisme de recherche :	PAREXEL Belgium SPRL, Avenue Pasteur 2, 1300 Wavre, Belgique
Comité d'éthique central :	<i>Commissie Medische Ethiek UZ Brussel</i> Laarbeeklaan 10, 1090 Brussel, Belgique
Nom du médecin du programme :	_____
Nom et adresse du centre:	_____
N° de téléphone en journée :	_____
N° de téléphone d'urgence :	_____
N° de téléphone en dehors des heures de consultation :	_____

1. Informations d'ordre général

Ce formulaire de consentement éclairé s'adresse aux participants du programme adulte ainsi qu'aux parents et/ou tuteurs des participants du programme enfant. Par conséquent, l'utilisation du terme « vous » tout au long de ce document fait référence à vous-même en tant participant au programme adulte ou à votre enfant si vous êtes le parent ou le tuteur d'un participant au programme enfant. Votre enfant recevra un formulaire d'assentiment distinct qu'il devra lire et signer.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated (« Vertex ») propose un programme d'accès géré (« PAG ») ou le « programme » visant à mettre à disposition le traitement combiné par lumacaftor/ivacaftor (« LUM/IVA ») pour certains patients (désignés les « patients éligibles ») diagnostiqués d'une mucoviscidose qui ont participé à une étude de Vertex antérieure et n'ayant pas accès au LUM/IVA. Vertex vous fournira gratuitement le LUM/IVA durant votre participation au programme.

Numéro du patient : _____

Veuillez lire attentivement ce formulaire de consentement éclairé (« formulaire de consentement »). Ce document décrit ce qu'il vous sera demandé de faire avant, pendant et après le programme. Si vous décidez de participer au programme, vous serez invité(e) à signer ce formulaire de consentement. Un exemplaire du formulaire de consentement signé et daté vous sera remis pour que vous le conserviez.

2. Objectif du programme

Vertex propose le PAG afin de répondre aux demandes des médecins souhaitant mettre à disposition des patients éligibles le LUM/IVA sous la supervision du médecin à l'origine de la requête (le « médecin du programme »).

3. Conception du programme

Avant l'inscription au PAG, le médecin du programme évaluera l'éligibilité pour le PAG, notamment l'évaluation des résultats aux tests de la fonction hépatique (TFH). Durant la période de traitement du PAG, le traitement combiné par LUM/IVA vous sera fourni et le médecin du programme vous surveillera pour des raisons de sécurité et pour évaluer votre tolérance au LUM/IVA.

Vous recevrez 2 comprimés de LUM 200 mg/IVA 125 mg à prendre toutes les 12 heures dans les 30 minutes suivant l'ingestion d'aliments gras. Si vous arrêtez de prendre le LUM/IVA de façon prématurée, vous serez suivi(e) par le médecin du programme.

Si le médecin du programme fait référence au LUM/IVA comme étant « **le médicament** », cela signifie le lumacaftor et l'ivacaftor administrés en association.

4. Analyses et examens des visites du programme

Le médecin du programme estime que vous pourriez remplir les critères et être un patient éligible pour participer à ce programme. Avant l'inclusion au PAG (dans les 28 jours précédent la remise du médicament du programme), le médecin du programme examinera vos antécédents médicaux et vous demandera quels sont les médicaments que vous avez pris ou ceux que vous prenez actuellement. Il est possible qu'un test de spirométrie soit effectué et qu'un échantillon sanguin soit prélevé pour vérifier vos TFH. Si vous êtes une femme, un test de grossesse urinaire ou sanguin pourrait être effectué. Si vous avez moins de 18 ans, un examen oculaire pourrait être réalisé par un ophtalmologue ou un spécialiste de la vue.

Si vous avez déjà pris le LUM/IVA pendant un essai clinique, vous viendrez à la clinique pendant la période de traitement le jour 1 puis tous les 3 mois. Lors des mois 3, 6, 9 et 12 puis tous les ans, un échantillon sanguin sera prélevé afin de vérifier vos TFH. Lors de chaque visite à la clinique, vous serez interrogé(e) sur comment vous vous sentez et sur les médicaments que vous prenez.

5. Risques et désagréments possibles

Vous serez surveillé(e) pour déceler tout effet secondaire éventuel pendant votre prise de LUM/IVA. Vous devez contacter le médecin du programme dès que possible si vous pensez

Numéro du patient : _____

avoir un problème d'ordre médical, un effet secondaire ou un changement dans votre maladie ou votre état de santé.

Les risques et désagréments possibles sont présentés ci-dessous ; il peut toutefois exister d'autres risques et effets secondaires encore inconnus à ce jour.

Risques liés à la prise du traitement combiné par LUM/IVA :

À ce jour, plus de 1 600 personnes, dont 1 350 patients atteints de mucoviscidose ont reçu le traitement combiné par LUM/IVA lors d'études expérimentales.

Les effets secondaires connus chez les sujets âgés de 12 ans et plus et présentant deux copies de la mutation F508del-CFTR sont répertoriés ci-dessous.

Effets secondaires survenant chez au moins 10 % des patients :

- Essoufflement (dyspnée) : 14 %
- Diarrhée : 11 %
- Nausées : 10 %
- Respiration anormale (oppression thoracique) : 10 %

Effets secondaires survenant chez moins de 10 % des patients :

- Douleur oropharyngée (mal de gorge) : 9 %
- Infection des voies respiratoires supérieures : 8 %
- Rhinite (inflammation de la muqueuse du nez) : 6 %
- Flatulence (gaz) : 6 %
- Éruption cutanée : 6 %
- Rhinorrhée (écoulement nasal) : 5 %
- Vomissements : 5 %

Chez les sujets atteints de mucoviscidose ayant reçu le traitement combiné par LUM/IVA, certains sujets ont montré des signes d'anomalies du foie lors des analyses sanguines. Ces analyses, appelées ALAT, ASAT et bilirubine, ont conduit à l'arrêt du médicament à l'étude chez certains sujets (< 1 %). Chez ces sujets, les analyses des valeurs hépatiques se sont améliorées après l'arrêt du médicament à l'étude. Des analyses de la fonction de votre foie seront pratiquées pendant le programme.

Un patient atteint d'un cancer du foie de stade avancé préexistant (cicatrisation du foie) et ayant reçu le traitement combiné par LUM/IVA a présenté une détérioration de sa fonction hépatique et une encéphalopathie (confusion).

Outre les changements des paramètres biologiques, les symptômes indiquant des changements dans la fonction hépatique ou une lésion hépatique ne sont pas précis et peuvent comprendre une perte d'appétit, des maux d'estomac, une fatigue, une douleur dans la région supérieure droite de l'abdomen, des vomissements, des urines foncées et/ou un jaunissement des yeux ou de la peau. Veuillez informer le médecin du programme si vous développez l'un de ces symptômes ou si vous remarquez quelque chose d'inhabituel.

Numéro du patient : _____

Les cas très graves de lésion hépatique importante peuvent éventuellement devenir permanents, voire même engager le pronostic vital.

Certains symptômes respiratoires, tels qu'un essoufflement et/ou une oppression thoracique, peuvent survenir avec le traitement combiné par LUM/IVA. La majorité de ces événements est survenue pendant la première semaine de traitement. Ces symptômes respiratoires étaient plus fréquents chez les patients présentant une fonction pulmonaire médiocre. Si vous présentez l'un de ces symptômes, parlez-en au médecin du programme.

Des cycles menstruels irréguliers ou anormaux ont été observés chez les femmes recevant le traitement combiné par LUM/IVA, notamment chez celles qui prenaient des contraceptifs hormonaux (pilules contraceptives). Si vous êtes une femme, les contraceptifs hormonaux (pilules contraceptives) n'agiront pas pendant la prise du médicament du programme.

Les examens oculaires effectués dans le cadre d'études menées auprès de sujets âgés de moins de 12 ans recevant de l'IVA seul (un composant du traitement combiné) ont permis d'identifier plusieurs patients présentant des cataractes (opacification du cristallin de l'œil). L'IVA pourrait être associé à des cataractes.

Risques pour la reproduction

Avant de commencer l'administration de LUM/IVA, vous devez informer votre médecin traitant dans les cas suivants :

- Vous prenez des contraceptifs hormonaux sous forme orale, injectable, transdermique ou implantable. Les contraceptifs hormonaux ne doivent pas être utilisés comme moyen de contraception lors de la prise de LUM/IVA.
- Vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse.
- Vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

La prudence est de mise si vous allaitez.

Le médicament du programme contient une très faible quantité de lactose, un sucre présent dans les produits laitiers. La quantité de lactose dans un seul comprimé est à peu près la même que celle contenue dans une cuillère à café de lait. Il est peu probable que cette quantité de lactose provoque des symptômes chez les personnes présentant une intolérance au lactose.

Risques éventuels basés sur les études menées chez l'animal :

Au cours d'une étude dans laquelle l'IVA seul a été administré à des rats nouveau-nés, des cas de cataracte (opacification du cristallin de l'œil) ont été observés. Aucun cas de cataracte n'a été observé dans le cadre d'études menées chez des animaux plus âgés (rats et chiens) sous IVA pendant des périodes prolongées. L'importance de cette observation chez l'homme est inconnue.

Risques inconnus :

Numéro du patient : _____

Il se pourrait que d'autres effets secondaires soient encore inconnus. Vous devez appeler le médecin du programme si vous pensez avoir l'un des problèmes répertoriés ci-dessus, ou même si vous rencontrez des problèmes qui ne figurent pas dans cette liste.

Informations nouvelles :

Si des informations nouvelles concernant le LUM/IVA deviennent disponibles, le médecin du programme vous informera en temps opportun.

6. Bénéfices possibles

Vous pouvez ou non tirer des bénéfices médicaux directs de votre participation au programme.

7. Alternatives à la participation

Vous n'êtes pas obligé(e) de participer à ce programme. Si vous ne souhaitez pas participer à ce programme, vous devez informer le médecin du programme et discuter des autres options thérapeutiques afin de déterminer ce qui peut vous convenir.

8. Participation volontaire

Vous ne participerez à ce programme que si vous et le médecin du programme décidez volontairement de votre participation. Cela signifie que vous pouvez décider de ne pas y participer. Si vous décidez de participer, vous pouvez changer d'avis à tout moment sans perdre les bénéfices auxquels vous auriez eu droit si vous n'aviez pas participé au programme. Votre décision de ne pas intégrer l'étude n'aura aucune incidence sur les soins que vous devriez normalement recevoir par votre professionnel de la santé.

Vous pouvez poser des questions sur le programme à tout moment.

9. Responsabilités du participant

Il vous sera tout d'abord demandé de signer ce formulaire de consentement si vous acceptez de prendre part à ce programme. Si vous participez à ce programme, vous devrez en respecter les procédures et vous rendre à toutes les visites. Il est également important de prendre le médicament du programme conformément aux instructions. Vous devrez signaler tout effet secondaire au médecin du programme.

Veuillez informer le médecin du programme si vous débutez une grossesse pendant le traitement ou dans les 90 jours après le dernier traitement.

Il est important que vous informiez le personnel médical de tout autre médicament que vous prenez avant et pendant le programme, y compris les médicaments en vente libre, les produits naturels/à base de plantes ou d'autres remèdes traditionnels. Il existe également d'autres médicaments à ne pas prendre durant votre prise du médicament au programme (le médecin du programme abordera avec vous ces médicaments).

10. Coûts de la participation à ce programme

Vous n'aurez aucun frais à payer pour le LUM/IVA que vous recevrez durant votre participation à ce programme. Vertex vous fournira gratuitement le LUM/IVA mais ne prendra pas en charge

VX14-809-902_221318_FCE principal pour la Belgique_1.2_20151214 basé sur le modèle de FCE principal_

2.0_20151006

Page 5 sur 9

Numéro du patient : _____

les prestations du médecin du programme ni les examens et médicaments que vous recevriez normalement dans le cadre du traitement habituel de votre mucoviscidose.

11. Rémunération pour la participation

Vous ne serez pas rémunéré(e) pour votre participation à ce programme. Vertex ne vous proposera aucun paiement résultant du développement ou de la commercialisation d'un produit final créé à la suite du programme ou d'études portant sur le lumacaftor et l'ivacaftor, qu'il s'agisse des médicaments seuls ou en association.

12. Préjudices liés au traitement

Ni Vertex ni le médecin du programme n'ont l'intention de vous rembourser dans le cas où vous vous blesseriez ou deviendrez malade directement du fait de la prise de LUM/IVA. Vous ne renoncez cependant à aucun de vos droits légaux en signant ce formulaire.

Si vous êtes blessé(e) ou présentez des effets secondaires, vous devez contacter le médecin du programme au numéro indiqué en première page de ce document.

13. Raisons pour lesquelles votre participation pourrait être interrompue

Votre participation au programme peut être interrompue à tout moment sans votre permission. Votre participation au programme peut être interrompue pour des raisons médicales si vous ne respectez pas les instructions du médecin du programme, ou pour toute autre raison déterminée par le médecin du programme ou Vertex. Vertex a également le droit de mettre fin à la participation du médecin du programme s'occupant de vous dans le cadre du programme ou de mettre fin au programme entier, et ce à tout moment. La FAMHP ou le Comité d'Ethique médicale de l'UZ Brussel a également le droit de mettre un terme au programme dans ce centre à tout moment.

Ce programme continuera jusqu'à la commercialisation du médicament en Belgique. Les patients inclus dans ce programme sont sous la responsabilité de Vertex jusqu'à sa fin en accord avec l'article 109 de l'arrêté royal du 25 Avril 2014, à moins que LUM/IVA soit disponible commercialement.

Si vous êtes retiré(e) du programme ou s'il a été mis un terme au programme, Vertex ne continuera pas à vous fournir le LUM/IVA et n'a aucune obligation à cet égard. Si vous décidez d'arrêter le programme, veuillez en informer immédiatement le médecin du programme. Vous serez invité(e) à vous rendre à une visite de suivi à la clinique du médecin du programme afin d'évaluer votre état de santé et de restituer tous les emballages du médicament, qu'ils soient vides, entamés ou remplis.

14. Comment vos informations seront-elles utilisées ?

Votre participation au programme signifie que vous acceptez que le médecin du programme recueille des données vous concernant et que le promoteur se serve de ces données dans le cadre de la recherche et du développement du LUM/IVA et d'autres médicaments et produits diagnostiques.

Numéro du patient : _____

En cas d'événements indésirables (EI), le médecin du programme préparera un rapport et l'enverra à Vertex. Ce rapport précisera le lien entre l'EI et le LUM/IVA et si l'administration du médicament a été interrompue ou arrêtée en raison de l'EI. Le médecin du programme préparera également des rapports de suivi concernant l'évolution et l'issue finale de l'EI.

Vous avez le droit de demander au médecin du programme quelles sont les données recueillies vous concernant et quelle est leur utilité dans le cadre du programme. Ces données concernent votre situation clinique actuelle, mais aussi certains de vos antécédents, les résultats des examens effectués dans le cadre d'une prise en charge de votre santé selon les standards actuels et, bien entendu, les résultats des examens requis par le programme. Vous avez le droit de vérifier ces données et d'y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes¹.

Le médecin du programme a un devoir de confidentialité vis-à-vis des données recueillies.

Cela signifie qu'il s'engage non seulement à ne jamais révéler votre nom dans le contexte d'une publication ou d'une conférence, mais aussi à coder vos données (votre identité sera remplacée par un numéro d'identification dans le programme) avant leur transmission au responsable de la base de données des données recueillies/service : Global Information Services ; Promoteur : Vertex International Incorporated ; Lieu : Vertex Data Center, 1 Summer Street, Markley Building, Boston, Massachusetts, 02110, États-Unis.)

Le médecin du programme et son équipe seront donc les seuls à pouvoir faire le lien entre les données transmises pendant toute la durée du programme et vos dossiers médicaux².

Les données personnelles transmises ne contiendront aucune association d'éléments qui permettraient de vous identifier³.

Pour le gestionnaire des données du programme désigné par le promoteur, les données transmises ne permettront pas de vous identifier. Ce dernier est responsable de la collecte des données recueillies par tous les médecins du programme participant au programme, de leur traitement et de leur protection conformément aux impératifs de la loi belge relative à la protection de la vie privée.

Afin de vérifier la qualité du programme, il est possible que vos dossiers médicaux soient examinés par des personnes tenues au secret professionnel et désignées par le comité d'éthique, le promoteur du programme ou un organisme d'audit indépendant. En tout état de cause, cet examen de vos dossiers médicaux ne peut avoir lieu que sous la responsabilité du médecin du programme et sous la supervision de l'un des collaborateurs qu'il aura désigné.

Les données du programme (codées) pourront être transmises aux autorités réglementaires belges ou autres, aux comités d'éthique concernés, à d'autres médecins et/ou à des organismes travaillant en collaboration avec le promoteur.

Elles pourront également être transmises à d'autres sites du promoteur en Belgique et dans d'autres pays où les normes en matière de protection des données personnelles peuvent être différentes ou moins strictes⁴. Comme expliqué plus haut, les données transmises sont codées.

¹ Ces droits vous sont garantis par la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée en matière de traitement des données personnelles et par la loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients.

² La loi oblige à conserver ce lien avec votre dossier pendant 20 ans.

³ La base de données contenant les résultats du programme ne contiendra donc aucune association d'éléments comme vos initiales, votre sexe et votre date de naissance complète (jj/mm/aaaa).

Numéro du patient : _____

Votre consentement à participer à ce programme implique donc aussi votre consentement à l'utilisation de vos données médicales codées, dans le but décrit dans ce document d'information, et à leur transmission aux personnes et/ou autorités mentionnées ci-dessus.

Le promoteur s'engage à n'utiliser les données recueillies que dans le cadre du programme auquel vous participez.

Si vous retirez votre consentement à participer au programme, afin de garantir la validité du programme, les données codées jusqu'au moment de votre retrait seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne pourra être transmise au promoteur.

De même, dans le cas où vous ou votre partenaire tombez enceinte pendant la prise de LUM/IVA, vous ou votre partenaire serez invité(e) à signer un formulaire de consentement autorisant l'utilisation d'un formulaire de recueil des informations sur la grossesse. L'objectif est de recueillir des informations sur votre grossesse, son issue ainsi que l'état de santé de votre bébé jusqu'à l'âge d'un an. Ces informations pourraient nous aider à mieux comprendre les effets du LUM/IVA sur la grossesse.

15. Vos droits/personnes à contacter

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, si vous avez des problèmes ou des inquiétudes ou en cas d'urgence, vous pouvez utiliser les coordonnées figurant en première page de ce document.

Dans tous les cas, vous devez indiquer que vous prenez part à un programme. Vos dossiers médicaux contiendront des informations utiles au médecin de garde concernant ce programme.

Si vous avez des questions relatives à vos droits en tant que participant(e) à un programme, vous pouvez contacter le médiateur des droits des patients de votre établissement. Si nécessaire, ce dernier peut vous mettre en contact avec le comité d'éthique de votre établissement.

⁴ Le promoteur s'engage alors à respecter les contraintes de la directive européenne et de la législation belge en matière de protection de la vie privée.

Numéro du patient : _____

16. Consentement à participer au programme

Titre du programme : Programme d'accès géré (PAG) pour le traitement combiné par lumacaftor/ivacaftor

En apposant votre signature ci-dessous, vous confirmez que vous avez lu les informations fournies dans ce document, que vous comprenez les informations qu'il contient ainsi que les risques mentionnés, ce qui est attendu de vous, et que vous acceptez volontairement avec le médecin du programme de participer au programme.

Vous confirmez également que vous avez eu suffisamment de temps pour poser toutes les questions que vous souhaitez sur le programme et que toutes vos questions ont reçu une réponse satisfaisante.

Vous confirmez avoir compris que vous êtes libre de quitter le programme à tout moment sans avoir à vous justifier et sans que cela affecte vos soins médicaux actuels ou futurs. Vous acceptez que le médecin du programme puisse demander à votre médecin traitant vos antécédents médicaux/données.

En signant ce document, vous donnez votre autorisation pour l'examen, la divulgation et l'utilisation de vos informations confidentielles comme décrit précédemment.

En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux.

Nom du/de la patient(e) (en lettres capitales)

Nom du parent/tuteur (si le patient a moins de 18 ans)			
Lien de parenté avec le parent/tuteur	Signature	Date	Heure

Nom de la personne recueillant le consentement	Signature	Date	Heure

Patiëntnummer: _____

Formulier voor geïnformeerde toestemming

Titel van het programma:	Programma voor beheerde toegang (MAP) voor de combinatietherapie lumacaftor/ivacaftor
Sponsor van het programma:	Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., Florapark 3a, 2012 HK Haarlem, Nederland
Programmanummer:	VX14-809-902
Naam van het geneesmiddel:	Tabletten met vaste dosiscombinatie lumacaftor en ivacaftor (200-mg LUM/125-mg IVA) voor orale toediening
Onderzoeksorganisatie:	PAREXEL Belgium SPRL, Avenue Pasteur 2, 1300 Waver, België
Centrale commissie voor medische ethiek:	Commissie Medische Ethisch UZ Brussel Laarbeeklaan 10, 1090 Brussel - België
Naam van de programma-arts:	_____
Naam en adres van het centrum:	_____ _____
Telefoonnr. overdag:	_____
Telefoonnr. in nood gevallen:	_____
Telefoonnr. buiten de spreekuren:	_____

1. Algemene informatie

Dit formulier voor geïnformeerde toestemming is bestemd voor volwassen programmadeelnemers en voor ouders en/of voogden van kinderen die aan het programma deelnemen. Het gebruik van de term "u" overal in dit document verwijst daarom ofwel naar u als de volwassen programmadeelnemer, ofwel naar uw kind als u de ouder of voogd bent van een kind dat aan het programma deeltneemt. Er is een afzonderlijk Instemmingsformulier voor kinderen dat uw kind kan lezen en ondertekenen.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated ("Vertex") biedt een programma voor beheerde toegang aan ("MAP", Managed Access Program, of het "programma") om de combinatietherapie lumacaftor/ivacaftor ("LUM/IVA") beschikbaar te maken voor bepaalde patiënten (naar wie verwezen wordt als "geschikte patiënten") met de diagnose van cystische fibrose ("CF"), die al eerder hebben deelgenomen aan een studie van Vertex en geen LUM/IVA kunnen krijgen. Vertex zal u het LUM/IVA kosteloos verstrekken tijdens uw deelname aan het programma.

Patiëntnummer: _____

Gelieve dit formulier voor geïnformeerde toestemming (“toestemmingsformulier”) aandachtig te lezen. Hierin wordt uitgelegd wat men van u zal vragen vóór, tijdens en na het programma. Als u beslist dat u aan het programma wenst deel te nemen, vragen wij u om het toestemmingsformulier te ondertekenen. U ontvangt een ondertekend en gedateerd exemplaar van dit toestemmingsformulier.

2. Doel van het programma

Vertex biedt het MAP aan in reactie op verzoeken van artsen om LUM/IVA beschikbaar te stellen aan geschikte patiënten onder toezicht van de aanvragende arts (de “programma-arts”).

3. Opzet van het programma

Voordat u in het MAP wordt opgenomen, beoordeelt de programma-arts uw geschiktheid voor het MAP op basis van leverfunctietests (LFTs). In de behandelingsperiode van het MAP zullen voorzien worden van de combinatietherapie LUM/IVA en wordt uw veiligheid door uw programma-arts gecontroleerd en de manier waarop u LUM/IVA verdraagt.

U krijgt 2 tabletten LUM 200mg/IVA 125 mg die u om de 12 uur moet innemen binnen 30 minuten na het eten van vetrijk voedsel. Als u vroegtijdig stopt met het innemen van LUM/IVA, zal u onder controle blijven bij uw programma-arts.

Als uw programma-arts naar LUM/IVA verwijst als het “**geneesmiddel**”, dan gaat het over de combinatie van Lumacaftor en Ivacaftor.

4. Tests en controles bij programmabezoeken

Uw programma-arts denkt dat u aan de vereisten voor een geschikte patiënt voldoet en aan dit programma kunt deelnemen. Voordat u in het MAP wordt opgenomen (binnen 28 dagen voordat u de programmamedicatie krijgt), controleert de programma-arts uw medische voorgeschiedenis en vraagt u naar geneesmiddelen die u gebruikt hebt of momenteel gebruikt. Er kan een spirometrietest gedaan worden en een bloedstaal genomen worden om uw LFT's te controleren. Als u een vrouw bent, kan een zwangerschapstest op bloed of urine worden gedaan en als u jonger dan 18 jaar bent, kan een oogonderzoek worden gedaan door een oogarts of oogspecialist.

Als u LUM/IVA reeds eerder genomen hebt in een klinisch onderzoek, komt u in de behandelingsperiode naar het ziekenhuis op dag 1 en daarna om de 3 maanden. In maand 3, 6, 9, 12 en daarna jaarlijks wordt er een bloedstaal afgenomen om uw LFT's te controleren. We vragen u bij elk bezoek aan het ziekenhuis hoe u zich voelt en welke geneesmiddelen u neemt.

5. Mogelijke risico's en ongemakken

U wordt tijdens de behandeling met LUM/IVA gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen. U moet uw programma-arts zo snel mogelijk contacteren als u denkt dat er sprake is van een medisch probleem, een bijwerking of een verandering in uw medische toestand of gezondheid.

Patiëntnummer: _____

Mogelijke risico's en ongemakken volgen hieronder, maar er kunnen ook andere, nog onbekende risico's en bijwerkingen zijn.

Risico's van inname van de combinatie LUM/IVA:

Tot nu toe zijn meer dan 1600 mensen, waaronder 1350 CF-patiënten, met de combinatiebehandeling LUM/IVA behandeld in wetenschappelijke studies.

Hieronder volgen de bijwerkingen die gekend zijn bij proefpersonen van 12 jaar en ouder en die twee kopieën van de F508del-CFTR-mutatie hebben.

Bijwerkingen die voorkomen bij 10% of meer zijn:

- Dyspneu (kortademigheid): 14%
- Diarree: 11%
- Misselijkheid: 10%
- Abnormale ademhaling (beklemd gevoel op de borst): 10%

Bijwerkingen die voorkomen bij minder dan 10% zijn:

- Oorfaryngeale pijn (keelpijn): 9%
- Infectie op de bovenste luchtwegen: 8%
- Rhinitis (neusontsteking): 6%
- Winderigheid (lucht in de darmen): 6%
- Uitslag: 6%
- Rhinorroe (loopneus): 5%
- Braken: 5%

Uit bloedonderzoeken van sommige proefpersonen met CF die met de combinatiebehandeling LUM/IVA werden behandeld, bleken afwijkingen aan de leverwaarden. Deze tests, die ALT, AST en bilirubine heten, leidden bij sommige proefpersonen tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel (<1%). Bij deze proefpersonen werden de leverwaarden beter nadat het onderzoeksgeneesmiddel werd stopgezet. Tijdens het programma worden er onderzoeken aan uw lever gedaan.

Eén patiënt die al een vergevorderde leverziekte had (littekenvorming in de lever) en die met de combinatiebehandeling LUM/IVA werd behandeld, had een erger wordende leverfunctie en encefalopathie (verwarring).

Afgezien van wijzigingen in labo-onderzoeken zijn symptomen van veranderingen in leverfunctie of schade niet specifiek en ze kunnen bestaan uit verlies van eetlust, maagklachten, vermoeidheid, pijn in de rechterbovenbuik, braken, donkere urine, en/of geelverkleuring van ogen of huid. U moet uw programma-arts verwittigen als u een van deze symptomen krijgt of andere ongebruikelijke ervaringen hebt.

In heel slechte gevallen kan ernstige leverschade permanent worden en zelfs levensbedreigend zijn.

Patiëntnummer: _____

Er kunnen bepaalde ademhalingssymptomen, zoals kortademigheid en/of een beklemd gevoel op de borst, optreden met de combinatiebehandeling LUM/IVA. De meeste voorvallen begonnen in de eerste week van de behandeling. Deze ademhalingssymptomen kwamen vaker voor bij proefpersonen met een slechte longfunctie. U moet uw programma-arts verwittigen als u een van deze symptomen krijgt.

Bij vrouwelijke proefpersonen die met de combinatiebehandeling LUM/IVA werden behandeld kwam onregelmatige of afwijkende menstruatie voor, vooral bij vrouwen die hormonale voorbehoedsmiddelen (anticonceptiepil) gebruikten. Als u een vrouw bent, werkt hormonale anticonceptie (de pil) niet tijdens gebruik van het programmageneesmiddel.

Bij oogonderzoeken die in studies met proefpersonen jonger dan 12 jaar gedaan werden die met alleen IVA werden behandeld (een bestanddeel van de combinatiebehandeling) werden verschillende gevallen van cataract (vertroebeling van de ooglens) geconstateerd. IVA kan verband houden met cataract.

Risico voor de voortplanting

Voordat u met de dosering van LUM/IVA begint, moet u uw behandelend arts verwittigen als u:

- hormonale anticonceptie gebruikt in orale, injecteerbare, transdermale of implanteerbare vorm. Hormonale anticonceptie mag niet als contrageetiemethode gebruikt worden wanneer men LUM/IVA neemt.
- zwanger bent of van plan bent zwanger te worden.
- borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven.

Voorzichtigheid is geboden als u borstvoeding geeft.

Het programmageneesmiddel bevat een zeer kleine hoeveelheid lactose, een suiker die in zuivelproducten voorkomt. De hoeveelheid lactose in een enkele pil is ongeveer dezelfde als de hoeveelheid in één theelepel melk. Deze hoeveelheid lactose geeft waarschijnlijk geen symptomen bij mensen die lactose-intolerantie hebben.

Mogelijke risico's op basis van dierproeven:

In een studie waarbij aan pasgeboren ratten alleen IVA werd toegediend werd cataract (vertroebeling van de ooglens) waargenomen. Er werd geen cataract waargenomen in studies met oudere dieren (ratten en honden) die gedurende langere tijd met IVA gedoseerd werden. Men weet niet in welke mate deze bevinding van belang is voor mensen.

Onbekende risico's:

Patiëntnummer: _____

Er kunnen nog onbekende bijwerkingen zijn. U moet uw programma-arts opbellen als u denkt dat u een van de hierboven vermelde problemen hebt en ook als u problemen hebt die niet in deze lijst staan.

Nieuwe informatie:

Als er nieuwe informatie beschikbaar komt over LUM/IVA, zal de programma-arts u daarover tijdig informeren.

6. Mogelijke voordelen

U kunt al dan niet rechtstreeks voordeel hebben van deelname aan dit programma.

7. Alternatieven voor deelname

U hoeft niet aan dit programma deel te nemen. Als u niet aan dit programma wilt deelnemen, dan moet u de programma-arts daarvan verwittigen en kunt u andere behandelingsopties bespreken om te zien wat goed is voor u.

8. Vrijwillige deelname

U neemt alleen aan dit programma deel als u en uw programma-arts vrijwillig beslissen dat u zou moeten deelnemen. U kunt beslissen om niet deel te nemen. Als u akkoord gaat met deelname, kunt u op elk moment van gedachte veranderen, zonder verlies van de voordelen die u zou hebben gehad als u niet aan het programma zou hebben deelgenomen. Uw beslissing om niet aan het programma deel te nemen, heeft geen invloed op de zorg die u normaal gezien van uw gezondheidszorgverlener ontvangt.

U mag op elk moment vragen stellen over het programma.

9. Verantwoordelijkheden van de deelnemer

Wij vragen u eerst om dit toestemmingsformulier te ondertekenen als u ermee instemt om in dit programma opgenomen te worden. Als u aan dit programma deelneemt, dient u zich aan de procedures te houden en alle bezoeken in het kader van het programma af te leggen. Het is ook belangrijk dat u de programmamedicatie volgens de aanwijzingen inneemt. U moet alle bijwerkingen aan de onderzoeksarts melden.

Verwittig de programma-arts als u tijdens de behandeling of binnen 90 dagen na de laatste behandeling zwanger wordt.

Het is belangrijk dat u het medisch personeel informeert over andere medicatie die u vóór en tijdens het programma gebruikt, inclusief alle zelfzorggeneesmiddelen, kruiden/natuurproducten of andere volksmiddeltjes. Er zijn ook geneesmiddelen die u niet mag gebruiken zolang u met de programmamedicatie wordt behandeld (de programma-arts zal zeggen om welke geneesmiddelen het gaat).

10. Kosten van deelname aan dit programma

U hoeft niet te betalen voor het LUM/IVA dat u tijdens uw deelname aan het programma krijgt. Vertex zal LUM/IVA kosteloos verstrekken, maar niet betalen voor de diensten van de VX14-809-902_221318_België ICF Hoofd_Nederlands_1.2_20151214 gebaseerd op Model ICF Hoofd _ 2.0_20151006

Patiëntnummer: _____

programma-arts of voor de onderzoeken en geneesmiddelen die u normaal gezien zou krijgen in het kader van de gewone behandeling van CF.

11. Vergoeding voor deelname

U wordt niet vergoed voor uw deelname aan dit programma.

Vertex keert geen betaling uit als resultaat van de ontwikkeling of commerciële verkoop van een eindproduct dat uit het programma gecreëerd is of uit wetenschappelijke studies met lumacaftor en ivacaftor, in combinatie dan wel individueel.

12. Schade in verband met de behandeling

Vertex noch uw programma-arts heeft een regeling getroffen om u te vergoeden mocht u lichamelijk ziek of schade oplopen als rechtstreeks gevolg van het gebruik van LUM/IVA. Maar met de ondertekening van dit formulier doet u geen afstand van uw wettelijke rechten.

Als u schade of bijwerkingen ondervindt, moet u contact opnemen met uw programma-arts op het nummer dat op de eerste pagina van dit document staat.

13. Redenen waarvoor u het programma misschien moet beëindigen

Uw deelname aan het programma kan op elk moment en om elke reden zonder uw toestemming beëindigd worden. Uw deelname aan het programma kan om medische redenen worden beëindigd, als u de instructies van uw programma-arts niet opvolgt, of om elke andere reden naar het oordeel van de programma-arts of Vertex. Ook heeft Vertex het recht om op elk moment de deelname van uw programma-arts aan het programma, of het hele programma te beëindigen. De FAMHP of de Commissie Medische Ethische UZ Brussel hebben ook het recht om het programma in dit centrum op elk moment te beëindigen.

Dit programma gaat door totdat u het product in de handel kunt verkrijgen in België. Patient die voor het eind van het programma geïncludeerd zijn blijven onder de verantwoordelijkheid van Vertex in overeenstemming met het Koninklijk besluit van 25 April 2014, artikel 109, tenzij LUM/IVA aktueel commercieel beschikbaar is.

Als u uit het programma gehaald wordt of het programma wordt beëindigd, is Vertex niet verplicht om u LUM/IVA te blijven verstrekken. Als u beslist om met het programma te stoppen, moet u de programma-arts onmiddellijk verwittigen. We zullen u dan vragen voor een controleafspraak in het ziekenhuis van uw programma-arts om uw gezondheid te evalueren, waarbij u wordt verzocht om alle lege, gedeeltelijk lege en volle geneesmiddelverpakkingen terug te brengen.

14. Hoe wordt uw informatie gebruikt?

Uw deelname aan het programma betekent dat u ermee akkoord gaat dat de programma-arts gegevens over u verzamelt en dat de sponsor deze gegevens gebruikt bij het onderzoek naar en de ontwikkeling van LUM/IVA en andere geneesmiddelen en diagnostica.

In geval van een bijwerking (AE, adverse event) zal de programma-arts een rapport opstellen en het indienen bij Vertex. In dit rapport staat het verband tussen de bijwerking en LUM/IVA, en of de dosering van het geneesmiddel al dan niet onderbroken of stopgezet is omwille van de VX14-809-902_221318_België ICF Hoofd_Nederlands_1.2_20151214 gebaseerd op Model ICF Hoofd _ 2.0_20151006

Patiëntnummer: _____

bijwerking. De programma-arts zal ook follow-uprapporten opstellen over het verloop en de uiteindelijke afloop van de bijwerking.

U hebt het recht om de programma-arts te vragen welke gegevens er over u worden verzameld en waarvoor ze in het programma worden gebruikt. Deze gegevens hebben niet alleen betrekking op uw actuele klinische situatie, maar ook op uw achtergrond, op de resultaten van onderzoeken die zijn uitgevoerd in het kader van uw gezondheidszorg volgens de huidige standaardprocedures en uiteraard ook op de resultaten van de onderzoeken die voor het programma verplicht zijn. U hebt het recht om deze gegevens in te zien en ze te corrigeren als ze onjuist zijn¹.

De programma-arts is gebonden aan een vertrouwelijkheidsplicht ten opzichte van de verzamelde gegevens.

Dat betekent dat hij/zij er zich niet alleen toe verplicht om nooit uw naam vrij te geven in de context van een publicatie of conferentie, maar ook dat hij/zij uw gegevens zal coderen (uw identiteit wordt vervangen door een identificatiecode in het programma) alvorens ze naar de beheerder van de databank met verzamelde gegevens te versturen, (afdeling: Global Information Services; Sponsor: Vertex International Incorporated; Plaats: Vertex Data Center, 1 Summer Street, Markley Building, Boston, Massachusetts, 02110, V.S.)

De programma-arts en diens team zullen tijdens het volledige programma dus de enigen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier².

De verzonden persoonlijke gegevens zullen nooit een combinatie van elementen bevatten waaruit uw identiteit kan blijken³.

De voor het programma door de sponsor aangestelde gegevensbeheerder kan u niet identificeren op basis van de overgedragen gegevens. Deze beheerder is verantwoordelijk voor het verzamelen van de gegevens van alle programma-artsen die aan het programma deelnemen en zal deze verwerken en beschermen in overeenstemming met de verplichtingen van de Belgische wet op de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Om de kwaliteit van het programma te verifiëren, is het mogelijk dat uw medisch dossier gecontroleerd wordt door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim en die zijn aangewezen door de commissie voor medische ethiek, de sponsor van het programma of een onafhankelijk controleorgaan. Deze controle van uw medisch dossier kan hoe dan ook alleen gebeuren onder de verantwoordelijkheid van de programma-arts en onder toezicht van een van diens medewerkers.

De (gecodeerde) programmagegevens zullen mogelijkerwijs worden verstuurd naar Belgische of andere regelgevende autoriteiten, naar de betrokken commissies voor medische ethiek, naar andere artsen en/of naar organisaties die met de sponsor samenwerken.

¹ Deze rechten zijn gegarandeerd volgens de wet van 8 december 1992 inzake de privacybescherming met betrekking tot de verwerking van persoonlijke gegevens en volgens de wet van 22 augustus 2002 inzake de rechten van de patiënt.

² De wet vereist dat deze link met uw dossier bewaard blijft gedurende 20 jaar.

³ Daardoor zal de databank die de programmareresultaten bevat, geen combinatie bevatten van elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

Patiëntnummer: _____

Ze kunnen ook doorgestuurd worden naar andere vestigingen van de sponsor in België en naar andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonlijke gegevens anders of minder strikt kunnen zijn⁴. Zoals hierboven uitgelegd, zijn de overgedragen gegevens gecodeerd.

Uw toestemming om deel te nemen aan dit programma impliceert daarom ook dat u akkoord gaat met het gebruik van uw gecodeerde medische gegevens voor de in dit informatieformulier beschreven doeleinden en voor de overdracht ervan naar de hierboven vermelde personen en autoriteiten.

De sponsor verbindt er zich toe alleen de gegevens te gebruiken die verzameld zijn binnen de context van het programma waaraan u deelneemt.

Als u uw toestemming om aan het programma deel te nemen intrekt, zullen, om de geldigheid van het programma te garanderen, de tot dan verzamelde gecodeerde gegevens behouden blijven. Er mogen geen nieuwe gegevens naar de sponsor worden verstuurd.

Mocht u of uw partner zwanger worden terwijl u LUM/IVA gebruikt, dan zullen we u of uw partner tevens vragen een toestemmingsformulier te ondertekenen waarmee u toestemt tot het gebruik van een formulier voor het verzamelen van informatie over de zwangerschap. Het doel hiervan is informatie te verzamelen over het verloop en de afloop van uw zwangerschap en over de gezondheid van uw baby tot de leeftijd van één jaar. Met deze informatie kunnen we meer inzicht krijgen in de gevolgen van LUM/IVA voor een zwangerschap.

15. Uw rechten/Met wie kunt u contact opnemen

Als u verdere informatie nodig hebt, als u problemen of vragen hebt of in een noodgeval, kunt u de contactgegevens op de eerste pagina van dit document gebruiken.

U moet in elk geval aangeven dat u deelneemt aan een programma. Uw dossier bevat belangrijke informatie over dit programma voor de arts van dienst.

Voor vragen over uw rechten als deelnemer aan een programma kunt u contact opnemen met de ombudsdienst voor rechten van de patiënt van uw instelling. Eventueel kan hij/zij u in contact brengen met de commissie voor medische ethiek.

⁴ In dat geval verplicht de sponsor zich ertoe de bepalingen van de Europese richtlijn en de Belgische wetgeving inzake de bescherming van de persoonlijke levenssfeer, te respecteren.

Patiëntnummer: _____

16. Toestemming voor deelname aan het programma

Titel van het programma: Programma voor beheerde toegang (MAP) voor de combinatietherapie lumacaftor/ivacaftor

Door hieronder te tekenen, bevestigt (toont) u dat u de informatie in dit document gelezen hebt en dat u de informatie begrijpt, alsook de risico's, wat er van u verwacht wordt, en dat u het vrijwillig eens bent met uw programma-arts dat u aan dit programma deelneemt.

U bevestigt ook dat u genoeg tijd hebt gekregen om zoveel vragen te stellen als u nodig vindt over het programma en dat de vragen naar uw tevredenheid zijn beantwoord.

U bevestigt dat u begrijpt dat het u vrijstaat om op elk moment uit het programma te stappen, zonder opgave van redenen en zonder dat dit gevolgen heeft voor uw medische zorg nu of in de toekomst. U gaat ermee akkoord dat de programma-arts uw behandelend arts eventueel om uw medische voorgeschiedenis/gegevens vraagt.

Met de ondertekening van dit document geeft u toestemming tot inzage, verspreiding, en gebruik van uw vertrouwelijke gegevens zoals hierboven beschreven.

Door ondertekening van dit toestemmingsformulier doet u geen afstand van uw wettelijke rechten.

Naam van de patiënt (in drukletters)

Naam van de ouder/voogd (als de patiënt jonger dan 18 is)			
Relatie tot de ouder/voogd	<i>Handtekening</i>	Datum	Tijdstip

Naam van de persoon die de toestemming verkrijgt	<i>Handtekening</i>	Datum	Tijdstip

Patient Number: _____

Informed Consent Form

Title of Program:	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Managed Access Program (MAP)
Sponsor of the Program:	Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., Florapark 3a, 2012 HK Haarlem, The Netherlands
Program Number:	VX14-809-902
Drug Name:	Lumacaftor and Ivacaftor fixed-dose combination (200-mg LUM/125-mg IVA) tablets for oral administration
Research organisation:	PAREXEL Belgium SPRL, Avenue Pasteur 2, 1300 Wavre, Belgium
Central Ethics Committee:	<i>Commissie Medische Ethiek UZ Brussel</i> Laarbeeklaan 10, 1090 Brussel, Belgium
Name of Program Doctor:	_____
Name & Address of Site:	_____
Daytime Phone #:	_____
Emergency Phone #:	_____
Outside consulting hours Phone #:	_____

1. General Information

This Informed Consent Form applies to adult program participants and parents and/or guardians of child program participants. Therefore, the use of the term "you" throughout this document refers either to you as the adult program participant or to your child if you are the parent or guardian of a child program participant. A separate Child Assent Form is provided for your child to read and sign.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated ("Vertex") is offering an managed access program ("MAP" or the "program") to make lumacaftor/ivacaftor ("LUM/IVA") combination therapy available to certain patients (referred to as "Eligible Patients") diagnosed with Cystic Fibrosis ("CF") and who have participated in a prior Vertex study and do not have access to LUM/IVA. Vertex will provide the LUM/IVA at no cost to you during your participation in the program.

Please read this Informed Consent Form ("Consent Form") carefully. It explains the things you will be asked to do before, during, and after the program. If you decide that you would like to participate in the program, you will be asked to sign this Consent Form. A copy of the signed and dated Consent Form will be given to you to keep.

Patient Number: _____

2. Purpose of the Program

Vertex is offering the MAP in order to respond to requests from physicians to make LUM/IVA available for use by Eligible Patients under the supervision of the requesting physician (the “program doctor”).

3. Program Design

Before inclusion in the MAP, your program doctor will assess eligibility for the MAP, including assessment of liver function tests (LFTs). During the MAP Treatment Period, LUM/IVA combination therapy will be provided to you and your program doctor will monitor you for safety and how you tolerate LUM/IVA.

You will receive 2 tablets of LUM 200mg/IVA 125 mg to take every 12 hours within 30 minutes of eating fat containing food. If you stop taking LUM/IVA early your program doctor will follow up with you.

If your program doctor refers to LUM/IVA as “**Drug**” it means Lumacaftor and Ivacaftor in combination.

4. Program Visit Tests and Checks

Your program doctor believes that you may meet the requirements to be an Eligible Patient and participate in this program. Before inclusion in the MAP (within 28 days before being given the program medication), your program doctor will review your medical history and ask you about medications that you have taken or are currently taking. A spirometry test may be performed and a blood sample may be obtained to check your LFTs. If you are female, you may have a blood or urine pregnancy test performed and if you are less than 18 years old you may have an eye exam performed by an eye doctor or eye specialist.

If you have previously been taking LUM/IVA through a clinical trial, during the Treatment Period you will come to the clinic on Day 1 and then every 3 months. On Months 3, 6, 9, 12 and then annually, a blood sample will be obtained to check your LFTs. At each clinic visit you will be asked how you are feeling and what medications you are taking.

5. Possible Risks and Discomforts

You will be monitored for possible side effects while you are taking LUM/IVA. You should contact your program doctor as soon as possible if you think you are having a medical problem, side effect or a change in your medical condition or health.

Possible risks and discomforts are detailed below; however, there may be other risks and side effects that are not yet known.

Risks of Taking LUM/IVA combination:

To date, over 1600 people, including 1350 CF patients have received LUM/IVA combination treatment in investigational studies.

Patient Number: _____

Side effects known in subjects aged 12 years and older who have two copies of the F508del-CFTR mutation are listed below.

Side effects occurring in 10% or more include:

- Dyspnea (shortness of breath): 14%
- Diarrhea: 11%
- Nausea: 10%
- Respiration abnormal (chest tightness): 10%

Side effects occurring in less than 10% include:

- Oropharyngeal pain (sore throat): 9%
- Upper respiratory tract infection: 8%
- Rhinitis (nose inflammation): 6%
- Flatulence (gas): 6%
- Rash: 6%
- Rhinorrhea (running nose): 5%
- Vomiting: 5%

In CF subjects who received LUM/IVA combination treatment, some subjects have had blood tests that showed liver abnormalities. These tests, called ALT, AST, and bilirubin, led to stopping of study drug in some subjects (<1%). In these subjects, liver tests got better after study drug was stopped. Tests of your liver will be performed during the program.

One patient with pre-existing advanced liver disease (scarring of the liver) who received LUM/IVA combination treatment had worsening liver function and encephalopathy (confusion).

Other than lab test changes, symptoms of changes in liver function or injury are not specific and may include loss of appetite, upset stomach, tiredness, pain in the right upper belly, vomiting, dark urine, and/or yellowing of the eyes or skin. You should tell your program doctor if you have any of these symptoms or anything else unusual.

In very bad cases, significant liver injury can potentially become permanent and even be life-threatening.

Some respiratory symptoms, such as shortness of breath and/or chest tightness can occur with LUM/IVA combination treatment. The majority of these events began during the first week of treatment. These respiratory symptoms were more common in subjects with poor lung function. You should tell your program doctor if you have any of these symptoms.

Irregular or abnormal periods have been seen in female subjects treated with LUM/IVA combination treatment, especially those taking hormonal contraceptives (birth-control pills). If you are female, hormonal contraceptives (birth control pills) will not work while you are on Program Drug.

Eye examinations performed in studies involving subjects less than 12 years of age receiving IVA alone (a component of the combination treatment) have identified several subjects with cataracts (cloudiness of the lens of the eye). IVA may be associated with cataracts.

Patient Number: _____

Reproductive Risk

Before you begin dosing with LUM/IVA, you should inform your treating physician if you:

- are taking hormonal contraceptives including oral, injectable, transdermal, or implantable forms. Hormonal contraceptives should not be used as a method of contraception when taking LUM/IVA.
- are pregnant or plan to become pregnant
- are breastfeeding or planning to breastfeed.

Caution should be exercised if you are breastfeeding.

The Program Drug contains a very small amount of lactose, a sugar found in dairy products. The amount of lactose in a single pill is roughly the same as the amount in one teaspoon of milk. This amount of lactose is unlikely to cause symptoms in people who have lactose-intolerance.

Possible Risks Based on Animal Studies:

In a study in which IVA alone was given to newborn rats, cataracts (cloudiness of the lens of the eye) were seen. No cataracts were seen in studies of older animals (rats and dogs) dosed with IVA for longer periods of time. The importance of this finding in humans is unknown.

Unknown Risks:

There may be side effects that are not yet known. You should call your Program Doctor if you think you are having any of the problems listed above or even if you are having problems that are not on this list.

New Information:

If any new information about LUM/IVA becomes available, the program doctor will inform you in a timely manner.

6. Possible Benefits

There may or may not be a direct medical benefit to you as a result of taking part in this program.

7. Alternatives to Participation

You do not have to take part in this program. If you do not want to participate in this program, you should inform your program doctor and discuss other treatment options to see what is right for you.

8. Voluntary Participation

You will only take part in this program if you and your program doctor voluntarily decide you should participate. You can decide not to take part. If you agree to take part, you can change your mind at any time without losing any benefits which you would have received if you were

Patient Number: _____

not in the program. Your decision not to be in the program will not affect the care that you would normally get from your health care provider.

You can ask any questions about the program at any time.

9. Participant Responsibilities

First, you will be asked to sign this consent form if you agree to be included in this program. If you take part in this program, you should follow the program procedures and attend all the program visits. It is also important that you take the program medication as directed. You should report any side effects to the study doctor.

Please inform the program doctor if you become pregnant during treatment or within 90 days after the last treatment.

It is important that you tell the medical staff about any other medication you are taking before and during the program including any over-the-counter medication, herbal/natural products or other folk remedies. There are also other medications that you should not take while taking the program medication (your Program Doctor will tell you about these medications).

10. Costs of Participating in This Program

You will not be charged for the LUM/IVA you receive during your participation in the program. Vertex will provide LUM/IVA to you at no charge, but will not pay for your program doctor's services or for the tests and medicine that you would normally receive as part of the regular treatment of your CF.

11. Compensation for Participation

You will not be compensated for your participation in this program.

Vertex will not offer any payment to you as a result of the development or commercial sale of any final product created as a result of the program or any research studies involving Lumacaftor and Ivacaftor whether in combination or individually.

12. Treatment Related Injury

Neither Vertex nor your program doctor has made any provisions to reimburse you should you become physically sick or injured as a direct result of taking LUM/IVA. However, you do not give up any of your legal rights by signing this form.

If you experience an injury or side effects, you should contact your program doctor at the number provided on the first page of this document.

13. Reasons You May Be Discontinued

Your participation in the program can be ended at any time for any reason without your permission. Your participation in the program can be stopped for medical reasons, if you do not follow your program doctor's instructions, or for any other reason as determined by your program doctor or Vertex. Vertex also has the right to terminate the participation of your program doctor in the program or the entire program at any time. The FAMHP or the Medical

Patient Number: _____

Ethics Committee of UZ Brussel also have the right to terminate the program at this site at any time.

This program will continue until the drug is commercially available in Belgium. Patient included in the program before ending stay under the responsibility of Vertex according to article 109 of the Royal Decree of 25 April 2014, unless LUM/IVA is actually commercially available.

If you are taken out of the program or the program has ended, Vertex does not have any obligation to and will not continue providing you with LUM/IVA. If you decide to stop the program, please inform your program doctor right away. You will be asked to return for a follow-up visit at your program doctor's clinic to evaluate your health and return all of the empty, partly empty and full drug packaging.

14. How Your Information Will Be Used

Your participation in the program means that you agree to the Program Doctor collecting data about you and to the sponsor using these data in the research and development of LUM/IVA and other medicines and diagnostics.

In the event of an adverse event (AE), the program doctor will prepare a report and submit it to Vertex. This report will include relatedness of the AE to LUM/IVA, and whether or not the drug dosing was interrupted or stopped because of the AE. The program doctor will also prepare follow-up reports regarding the progress and final outcome of the AE.

You are entitled to ask the Program Doctor what data are being collected about you and what is their use in connection with the Program. This data concerns your current clinical situation but also some of your background, the results of examinations carried out within the context of care of your health in accordance with the current standards and obviously the results of examinations required by the Program. You have the right to inspect these data and correct them if they are incorrect¹.

The Program Doctor has a duty of confidentiality vis-à-vis the data collected.

This means that he/she undertakes not only never to reveal your name in the context of a publication or conference but also that he/she will encode (your identity will be replaced by an ID code in the Program) your data before sending them to the manager of the database of collected data, (department: Global Information Services; Sponsor: Vertex International Incorporated; Location: Vertex Data Center, 1 Summer Street, Markley Building, Boston, Massachusetts, 02110, USA.)

The Program Doctor and his/her team will therefore be the only ones to be able to establish a link between the data transmitted throughout the Program and your medical records².

The personal data transmitted will not contain any combination of elements that might allow you to be identified³.

¹ These rights are guaranteed by the Law of 8 December 1992 on the protection of privacy in relation to the processing of personal data and by the Law of 22 August 2002 on patient rights.

² The law requires this link with your records to be retained for 20 years.

³ The database containing the results of the Program will therefore not contain any combination of elements such as your initials, your gender and your full date of birth (dd/mm/yyyy).

Patient Number: _____

For the Program data manager designated by the sponsor, the data transmitted will not allow you to be identified. The latter is responsible for collecting the data gathered by all Program Doctors taking part in the Program, processing them and protecting them in accordance with the requirements of the Belgian law on the protection of privacy.

To verify the quality of the Program, it is possible that your medical records will be examined by persons subject to professional secrecy and designated by the ethics committee, the sponsor of the Program or an independent audit body. In any event, this examination of your medical records may only take place under the responsibility of the Program Doctor and under the supervision of one of the collaborators designated by him/her.

The (encoded) Program data will be able to be sent to Belgian or other regulatory authorities, to the relevant ethics committees, to other doctors and/or to organisations working in collaboration with the sponsor.

They will also be able to be sent to other sites of the sponsor in Belgium and in other countries where the standards in terms of the protection of personal data may be different or less stringent⁴. As explained above, the transmitted data are encoded.

Your consent to take part in this Program therefore also implies your consent to the use of your encoded medical data for the purposes described in this information form and to their transmission to the aforementioned people and authorities.

The sponsor will use the data collected within the context of the Program in which you are taking part.

If you withdraw your consent to take part in the Program, to guarantee the validity of the Program, the data encoded up to the point at which you withdraw will be retained. No new data may be sent to the sponsor.

Also, should you or your partner become pregnant while you are taking LUM/IVA, you or your partner will be asked to sign a consent form authorizing the use of a Pregnancy Information Collection Form. The purpose is to collect information about your pregnancy, the outcome of your pregnancy and about your baby's health up to the age of one year. This information may help us to better understand the effects of LUM/IVA on a pregnancy.

15. Your Rights/Whom to Contact

If you need further information, if you have problems or concerns or in case of emergency, you can use the contact details on the first page of this document.

In all cases, you should indicate that you are taking part in a program. Your records will contain information of use to the on-call doctor in relation to this program.

If you have any questions relating to your rights as a participant in a program, you can contact the patient rights ombudsman of your institution. If necessary, he/she can put you in contact with the ethics committee of your institution.

⁴ The sponsor then undertakes to respect the constraints of the European Directive and the Belgian legislation on the protection of privacy

Patient Number: _____

16. Consent to Participate in the Program

Title of the Program: Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Managed Access Program (MAP)

By signing below, you are documenting (showing) that you have read the information provided in this document, that you understand the information, risks, and what will be required of you, and that you voluntarily agree with your program doctor that you would like to be in the program.

You are documenting that you have been given enough time to ask all the questions that you need to about the program and that the questions have been answered to your satisfaction.

You are documenting that you understand that you are free to leave the program at any time without giving the reason for doing so and without it affecting your medical care now or in the future. You agree that the program doctor may ask your treating physician about your medical history/data.

By signing this document, you are giving permission to review, disclose, and use your confidential information as described above.

By signing this Consent Form, you are not giving up any of your legal rights.

Name of Parent/Guardian (if patient under 18)

Parent/Guardian relationship *Signature* Date Time

Name of Person obtaining consent *Signature* Date Time