

INFORMATIONS ÉCRITES ET DÉCLARATION DE CONSENTEMENT – TUTEURS LÉGAUX D'UN PATIENT MINEUR

**Programme d'utilisation compassionnelle (PUC) pour le traitement des
patients atteints de diabète de type 1 de stade 2 avec le téplizumab**

VERSION N° : 01

DATE : 05 juillet 2024

Chers parents,

L'enfant dont vous avez la garde (« votre enfant ») a été identifié comme candidat pour participer à un programme d'utilisation compassionnelle (« PUC ») pour les patients atteints de diabète sucré de type 1 de stade 2 (DT1). La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé le téplizumab pour le traitement des adultes et des patients pédiatriques âgés de 8 ans et plus pour retarder l'apparition du diabète de type 1 de stade 3.

Le médecin de votre enfant a demandé l'accès à ce médicament pour traiter votre enfant avec le téplizumab, qui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en Belgique. Le médecin traitant de votre enfant et le promoteur du programme (Sanofi-Aventis, la société qui fournit le téplizumab pour ce programme) ont décidé que votre enfant peut participer à ce PUC. Un programme d'usage compassionnel donne aux patients atteints de maladies graves ou potentiellement mortelles la possibilité de recevoir un nouveau traitement qui ne peut pas être prescrit parce qu'il est encore en cours d'étude dans le cadre d'études cliniques sur des patients et parce qu'il n'a pas encore été approuvé en Belgique.

Avant d'accepter la participation de votre enfant à ce PUC, il est important que vous lisiez et compreniez les informations suivantes. Elles vous fourniront des informations sur l'objectif, les procédures, les bénéfices, les risques, les effets indésirables et les précautions à prendre pendant le traitement, ainsi que sur vos obligations et celles de votre enfant en tant que participant au programme. Vous serez également informé(e) des procédures alternatives disponibles pour votre enfant et de votre droit de quitter le PUC à tout moment. Aucune garantie ne peut être donnée quant aux résultats du traitement de votre enfant pendant sa participation au programme. Il vous sera demandé de signer une déclaration de consentement pour votre enfant mineur. Il sera également demandé à votre enfant de signer une déclaration de consentement adaptée à son âge.

Si vous n'êtes pas complètement honnête avec le médecin de votre enfant (le médecin qui a demandé l'accès au téplizumab) au sujet des antécédents médicaux de votre enfant, y compris l'utilisation passée et présente de médicaments sur ordonnance et en vente libre, vous risquez de nuire à votre enfant s'il participe à ce programme.

OBJECTIF DU PROGRAMME

L'objectif de ce PUC est de permettre au médecin de traiter votre enfant avec le téplizumab.

L'évolution du diabète de type 1 (DT1) peut être divisée en plusieurs stades. Au début de la maladie (stade 1), le système immunitaire de l'organisme, qui est censé protéger l'organisme contre les agents pathogènes, commence à attaquer et à détruire certaines

cellules du pancréas. Ces cellules importantes (appelées cellules bêta) produisent l'hormone vitale insuline, qui contrôle le taux de glycémie dans l'organisme. Au stade 2, la destruction progresse et certains taux de glycémie ne sont plus dans la plage normale, mais légèrement élevés (à jeun, après un test de charge en sucre et/ou le taux de glycémie à long terme HbA1c). Les stades 1 et 2 passent généralement inaperçus pour les personnes concernées, mais des auto-anticorps du diabète peuvent être détectés dans le sang. Au stade 3, les symptômes typiques du diabète de type 1 apparaissent : soif accrue, envie accrue d'uriner, perte de poids et fatigue. À partir de ce stade, il faut administrer de l'insuline, généralement plusieurs fois par jour par injections ou par pompe, car la production d'insuline par l'organisme n'est plus suffisante.

Le téplizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui a la capacité de désactiver les cellules du système immunitaire qui attaquent les cellules productrices d'insuline du pancréas. Si le téplizumab est administré tôt au stade 2 du diabète de type 1 (DT1), le stade 3, c'est-à-dire l'apparition d'un diabète de type 1 avec les symptômes typiques et l'administration d'insuline nécessaire, peut être retardé.

Le téplizumab a été évalué en termes de sécurité et d'efficacité dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de 76 patients atteints de diabète de type 1 (DT1) de stade 2 (NCT01030861). Dans cette étude, les patients ont reçu soit du téplizumab, soit une préparation sans principe actif (placebo) une fois par jour en perfusion intraveineuse pendant 14 jours. Les résultats de l'étude ont montré que le délai moyen entre la randomisation (randomisation des participants dans les groupes de traitement) et le diagnostic du stade 3 du diabète de type 1 était de 50 mois chez les patients traités par téplizumab, contre 25 mois chez ceux ayant reçu un placebo. Cela signifie que chez les patients traités par téplizumab, le stade 3 du diabète de type 1 est survenu en moyenne 2 ans plus tard que chez les patients sous placebo. Les effets indésirables chez les enfants âgés de 8 ans et plus étaient les mêmes que chez les adultes. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du téplizumab chez les enfants de moins de 8 ans. Il n'existe pas non plus de données sur les patients âgés de 65 ans et plus. De plus, l'utilisation sûre du téplizumab a été évaluée dans l'étude contrôlée randomisée PROTECT (NCT03875729) chez 328 patients atteints de DT1 et a montré que le téplizumab peut être classé comme bien toléré. La section « Risques et effets indésirables connus » répertorie les informations sur les effets indésirables possibles qui peuvent survenir avec le traitement par téplizumab.

DESCRIPTION DU PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL

Pour participer à ce programme, un âge minimum de 8 ans est requis. De plus, le médecin de votre enfant doit détecter au moins deux auto-anticorps du diabète dans le sang de votre enfant à deux points temporels au cours des 6 derniers mois avant l'administration du

tépilizumab. La raison en est que presque toutes les personnes chez lesquelles au moins deux auto-anticorps du diabète sont détectés développent plus tard un diabète de type 1 de stade 3. Dans le même temps, les taux de sucre dans le sang de votre enfant doivent être tels que votre enfant n'ait pas encore atteint le stade 3 du diabète de type 1, mais que des valeurs légèrement élevées (appelées tolérance au glucose perturbée) soient déjà mesurées.

La participation au programme est possible jusqu'à ce que :

- Vous et votre enfant quittez le programme volontairement
- Le programme se termine.
- Le téplizumab obtient une autorisation de mise sur le marché en Belgique et est donc disponible dans le commerce pour les patients en Belgique.
- Le médecin de votre enfant détermine que ce traitement n'est plus bénéfique pour votre enfant (par exemple, en raison d'effets indésirables).

Il est prévu qu'environ 41 patients participeront à travers la Belgique. Ce PUC devrait être disponible pendant que Sanofi Aventis sollicite l'approbation du téplizumab auprès des autorités sanitaires. Toutefois, Sanofi Aventis se réserve le droit de mettre fin au PUC à tout moment.

Avant le traitement

Si vous acceptez la participation de votre enfant à ce programme après avoir lu ces informations et signé le formulaire de consentement, le médecin vous demandera, à vous ou à votre enfant, des informations personnelles concernant votre enfant. Ces données comprennent, mais sans s'y limiter, la date de naissance, le sexe et le moment où le stade 2 du DT1 a été détecté. Cette étape est suivie d'une analyse sanguine complète, y compris une analyse des enzymes hépatiques, pour s'assurer que l'état de santé de votre enfant permet de démarrer le traitement par téplizumab. Le médecin de votre enfant vous informera en détail des résultats spécifiques pris en compte lors des analyses.

Toutefois, si rien ne s'oppose à un traitement sur la base des examens, d'autres aspects sont pertinents et doivent être discutés avec le médecin de votre enfant. Il est essentiel de clarifier ces points pour garantir que le traitement par téplizumab est sûr et efficace pour votre enfant.

- **Infections** : En cas d'infection sévère existante ou d'infection chronique récurrente, l'utilisation du téplizumab n'est pas recommandée.

- **Vaccinations** : Il est important de savoir que le téplizumab peut affecter l'efficacité des vaccins. Par conséquent, tous les vaccins adaptés à l'âge doivent être administrés avant de commencer le traitement par téplizumab.
- **Autres médicaments** : Informez le médecin de tous les médicaments que prend votre enfant, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Si les cas suivants s'appliquent à votre enfant :

- **Grossesse** : Même si aucune donnée n'est disponible, le téplizumab peut traverser le placenta et ainsi nuire à l'enfant à naître. Une grossesse actuelle empêche le traitement par téplizumab.
- **Allaitement** : Si votre enfant allaite ou envisage de le faire, vous devez discuter des prochaines étapes avec le médecin traitant. Les effets de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être pris en compte, mais également la nécessité clinique du traitement par téplizumab pour la mère.
Une femme qui allaite peut interrompre l'allaitement pendant le traitement, tirer son lait maternel et le jeter. Cette mesure peut être poursuivie jusqu'à 20 jours après l'administration du téplizumab afin de minimiser les effets potentiels du médicament sur le nourrisson allaité.

Administration et posologie

Le téplizumab est administré par un professionnel de santé au moyen d'une aiguille insérée dans une veine du bras de votre enfant (perfusion intraveineuse). Votre enfant recevra la perfusion de téplizumab une fois par jour pendant 14 jours. Chaque perfusion dure environ 30 minutes. Pendant les 5 premiers jours de traitement, le médecin donnera à votre enfant certains médicaments avant les perfusions. Ces médicaments peuvent aider à soulager certains effets indésirables du traitement par téplizumab, tels que la fièvre, les maux de tête, les douleurs musculaires et articulaires ou les nausées. Ces médicaments comprennent :

- Médicaments anti-inflammatoires et analgésiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol
- Un antihistaminique
- Un remède contre les nausées

Le traitement par téplizumab est administré une fois par jour pendant 14 jours consécutifs avec des doses croissantes, recommandées comme suit :

- Jour 1 : 65 µg/m²
- Jour 2 : 125 µg/m²
- Jour 3 : 250 µg/m²
- Jour 4 : 500 µg/m²
- Jour 5 à 14 : 1 030 µg/m²

Si une perfusion programmée de téplizumab est oubliée, le traitement sera poursuivi le jour prévu suivant et les doses restantes seront administrées les jours suivants pour compléter le traitement de 14 jours. Votre enfant ne recevra pas 2 perfusions le même jour. Si, au cours du traitement, le médecin de votre enfant a l'impression que le téplizumab provoque des effets indésirables graves, il peut décider d'arrêter le traitement par téplizumab et votre enfant sera exclu du programme.

En général, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique (effet du médicament dans l'organisme) du téplizumab n'a été observée, en fonction de l'âge (8 à 35 ans), du sexe ou de l'origine ethnique (par exemple, caucasienne, asiatique).

RISQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES CONNUS

Un traitement dans le cadre d'un PUC est proposé lorsque l'entreprise et le médecin traitant estiment que l'administration du médicament présente plus de bénéfices que de risques. Néanmoins, comme pour tous les médicaments, des événements et des effets indésirables peuvent survenir, sur lesquels nous souhaitons vous informer en détail. Les effets indésirables les plus fréquents du téplizumab comprennent :

- Éruption cutanée
- Diminution du nombre de globules blancs
- Maux de tête

Les effets indésirables peuvent être légers ou graves. Dans certains cas, ils peuvent être durables ou permanents, voire mettre la vie en danger.

Les effets indésirables graves suivants du téplizumab ont été observés lors d'études cliniques :

Syndrome de libération de cytokines (SLC) : Dans des études, environ 5 % des patients traités avec du téplizumab ont souffert de ce qu'on appelle le SLC, contre 0,8 % de ceux ayant reçu un autre médicament. Le SLC peut se manifester par de la fièvre, des nausées, de la fatigue, des maux de tête, des douleurs musculaires et des douleurs articulaires. Les valeurs des enzymes hépatiques, telles que les niveaux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine, peuvent également augmenter. Ces symptômes apparaissent généralement au cours des 5 premiers jours de traitement par téplizumab. Le médecin traitant effectuera des analyses sanguines avant de commencer le traitement et pendant le traitement par téplizumab pour vérifier le foie de votre enfant et effectuer une numération globulaire complète. Si vous avez des questions à ce sujet ou si vous remarquez des symptômes chez votre enfant pendant le traitement, veuillez en parler immédiatement au médecin de votre enfant.

Infections graves : Les patients traités par téplizumab présentaient un taux plus élevé d'infections bactériennes et virales graves (3,5 %) par rapport au groupe témoin (2 %). Ces infections comprennent une inflammation de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle (gastro-entérite), une inflammation bactérienne du tissu conjonctif (cellulite), une inflammation du tissu pulmonaire (pneumonie), des abcès et une septicémie. Si une infection grave se développe, elle doit être traitée et le traitement par téplizumab doit être arrêté.

Lymphopénie (diminution des globules blancs) : Le téplizumab peut provoquer une diminution de certains globules blancs appelés lymphocytes. Dans des études cliniques, 78 % des patients traités par téplizumab ont développé une lymphopénie, contre 11 % du groupe témoin. Une diminution des globules blancs est un effet indésirable grave mais fréquent qui peut affecter la capacité de l'organisme à combattre l'infection. Une diminution des globules blancs peut déjà survenir après la première dose. Le nombre de globules blancs commence généralement à se normaliser après la cinquième dose de téplizumab. Chez certains patients, la diminution des lymphocytes peut être plus durable et plus sévère. Une surveillance régulière des globules blancs est donc recommandée.

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité aiguë telles qu'une maladie sérique, un gonflement cutané (œdème de Quincke), de l'urticaire, une éruption cutanée, des vomissements et un essoufflement (bronchospasme) ont été observées chez des patients traités par téplizumab. Si des réactions d'hypersensibilité sévères surviennent, le traitement par téplizumab doit être immédiatement arrêté et un traitement immédiat des symptômes doit être instauré.

Pendant et après le traitement par téplizumab, le médecin traitant évaluera votre enfant pour détecter d'éventuels effets indésirables graves ainsi que d'autres effets indésirables et traitera votre enfant si nécessaire. Le médecin de votre enfant peut arrêter temporairement

ou complètement le traitement par téplizumab si votre enfant développe des problèmes hépatiques, a une infection grave ou si la numération sanguine de votre enfant reste altérée. Il est important d'informer le médecin de votre enfant de tout changement dans l'état de santé de votre enfant dès sa survenue, que vous pensiez qu'il soit causé par le médicament ou non.

Risques ou effets indésirables supplémentaires liés au prélèvement sanguin et à la perfusion

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors du prélèvement sanguin : évanouissement, rougeur, douleur, ecchymose, saignement, infection, gonflement et caillots sanguins. Si vous vous rendez compte que votre enfant s'évanouit, prévenez immédiatement son médecin.

Fondamentalement, chaque perfusion, c'est-à-dire la ponction veineuse avec une aiguille (canule) et l'administration d'un liquide dans la veine, comporte un risque de certains effets indésirables, tels que : lésion/irritation des vaisseaux sanguins et des nerfs, douleur, gonflement, rougeur, saignement, ecchymose, embolie (obstruction/rétrécissement des vaisseaux sanguins) en raison de la présence d'air dans le système de perfusion et infections dues à des mesures d'hygiène inadéquates.

Risques pour l'enfant à naître ou liés à l'allaitement

Le téplizumab n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ou allaitantes et peut nuire au fœtus. Le téplizumab ne sera pas administré si votre enfant est enceinte. On ne sait pas si le téplizumab est transmis dans le lait maternel et s'il peut nuire au bébé. Si votre enfant allaite, il faut envisager de tirer et de jeter le lait maternel pendant le traitement par téplizumab et pendant 20 jours après le traitement par téplizumab. Assurez-vous que vous et votre enfant en parlez au médecin traitant.

BÉNÉFICES ATTENDUS

D'après les données de l'étude à ce jour, le téplizumab montre un effet positif sur le diabète de type 1 de stade 2 (retard du diabète de type 1 de stade 3 cliniquement manifesté avec des symptômes typiques). Étant donné que le téplizumab fait encore l'objet d'études supplémentaires, le succès du traitement de cette maladie ne peut être garanti.

PROCÉDURES OU TRAITEMENTS ALTERNATIFS

Votre enfant a été sélectionné par son médecin traitant pour participer à ce programme, car votre enfant n'a pas encore pu être traité(e) de manière satisfaisante avec les options de traitement actuellement disponibles en Belgique. S'il existe d'autres options de traitement

pour votre enfant, vous et votre enfant pouvez mettre fin à votre participation à ce PUC à tout moment.

COÛTS ET ASSURANCES

Durant votre participation au PUC, vous recevrez gratuitement le médicament téplizumab utilisé pour le traitement de votre enfant. Ce médicament vous sera fourni gratuitement, à vous ou à votre médecin traitant, par le promoteur du programme.

Vous êtes responsable de tous les autres frais associés au traitement, tels que les frais de déplacement et d'hébergement de toute nature.

Vous ne recevrez aucune indemnisation pour la participation de votre enfant à ce programme.

Si votre enfant souffre d'une maladie physique ou d'une blessure à la suite de l'administration ou du traitement par le médicament administré dans le cadre du PUC, le promoteur du programme vous remboursera les frais médicaux raisonnables liés au traitement de cette maladie physique et/ou blessure, à condition que les conditions suivantes soient remplies :

- La maladie ou la blessure est le résultat direct de la participation au programme ;
- Le traitement a été réalisé selon le plan du programme ;
- Vous et votre enfant avez suivi les instructions du médecin traitant de votre enfant et du personnel du programme ; et
- Le coût du traitement ou une partie du coût n'est couvert par aucune autre assurance maladie, programme de santé gouvernemental ou autre organisme payeur de soins de santé.

De plus, le promoteur du programme ne versera aucune indemnisation en lien avec le PUC. En particulier, le promoteur du programme n'effectuera aucun paiement ni remboursement pour des conditions préexistantes, des maladies non liées au programme, une perte de salaire, des dommages matériels ou une incapacité de travailler, des handicaps ou des effets indésirables.

Si votre enfant se sent affaibli de quelque façon que ce soit pendant sa participation à ce PUC, il est de votre responsabilité et de celle de votre enfant de vous abstenir de toute activité qui pourrait causer des blessures à votre enfant, à d'autres personnes ou à des biens (par exemple, conduire un véhicule, utiliser des machines, grimper à une échelle) en raison de sa participation à ce programme.

Si votre enfant souffre d'une maladie et/ou en cas de blessure liée au PUC, ou si vous avez des questions sur le programme ou sur l'état de santé ou le traitement de votre enfant, veuillez contacter le médecin traitant de votre enfant.

La signature de cette information destinée au patient et de cette déclaration de consentement n'affecte aucun autre droit légal pouvant exister.

UTILISATION ET PROTECTION DES DONNÉES DE VOTRE ENFANT

Le médecin traitant de votre enfant fournira l'âge de votre enfant en années, son poids et son sexe dans le cadre de la demande de traitement par téplizumab au promoteur du programme. Ces informations sont nécessaires pour vérifier que votre enfant répond aux critères d'inclusion du PUC et pour se conformer aux obligations légales de rendre des comptes à chaque patient du programme, pour vérifier la licence d'importation de téplizumab (si nécessaire) et pour répondre aux exigences de l'autorité sanitaire.

De plus, afin de mieux comprendre les faits concernant les patients diagnostiqués avec un diabète de type 1 de stade 2, le promoteur du programme souhaite recueillir certaines informations fournies par le médecin traitant sous forme anonyme dans le cadre de la demande, y compris des informations sur les antécédents médicaux et de traitement de votre enfant, que le médecin traitant de votre enfant enregistre systématiquement dans le cadre des soins médicaux. Il n'est pas possible d'identifier votre enfant ou vous-même à partir des informations fournies au promoteur du programme.

Le nom, l'adresse et les autres données personnelles similaires de votre enfant et de vous-même, qui sont recueillies et traitées dans le cadre de ces informations et de cette déclaration de consentement, ainsi que dans le cadre du traitement médical par le médecin traitant, restent exclusivement la propriété du médecin traitant et ne seront pas transmises au promoteur du programme.

Le promoteur du programme peut stocker, traiter et analyser les données médicales et scientifiques (anonymisées) recueillies pour ce programme. Ces données peuvent être partagées à des fins de recherche scientifique et médicale (par exemple, avec des chercheurs pour fournir au public un accès aux informations du programme, pour partager les résultats avec les patients du programme ou dans des publications). Cependant, ces données ne contiennent aucune information permettant de tirer des conclusions sur vous et/ou sur votre enfant.

Conformément à l'article 106 de l'arrêté royal du 25 avril 2014, le promoteur du programme est tenu de documenter tout cas suspect d'effet indésirable grave qui lui a été notifié par le médecin traitant ou porté à sa connaissance par d'autres moyens, et de le signaler

immédiatement à l'autorité compétente. De plus, conformément à l'article 106 de l'arrêté royal du 25 avril 2014, le promoteur du programme est tenu de documenter et d'évaluer les effets indésirables graves, mais aussi non graves, inattendus qui lui sont signalés par le médecin traitant de votre enfant et de les signaler à l'autorité compétente dans le cadre d'un rapport de sécurité d'emploi pendant et après la fin du programme.

À cette fin, le promoteur du programme traite par exemple les données suivantes, qui lui ont été communiquées par le médecin traitant de votre enfant : événement indésirable survenu avec un médicament ou un dispositif médical, traitement en cours, maladies, leur évolution et leur issue, informations sur la grossesse/la reproduction/l'allaitement, des informations sur votre enfant en tant que patient(e) sous forme d'âge et de sexe ainsi qu'un numéro d'identification de patient(e). En règle générale, ces données ne contiennent pas d'informations complètes sur votre enfant, mais sont recueillies exclusivement sous forme pseudonymisée. Le terme " pseudonymisées " signifie qu'aucune information pouvant être utilisée pour identifier directement votre enfant (par exemple, nom, coordonnées, date de naissance, etc.) n'est utilisée, mais seul un code alphanumérique, et que le promoteur du programme ne peut pas identifier votre enfant avec les informations qu'il reçoit du médecin de votre enfant.

Toutefois, les principes du droit de la protection des données s'appliquent également aux données pseudonymisées.

RESPONSABILITÉS / PARTICIPATION AU PROGRAMME

Si votre enfant participe à ce programme, il est nécessaire que vous et votre enfant respectiez les règles suivantes. Dans le cas contraire, la participation n'est pas possible.

- Fournissez des informations véridiques sur la santé de votre enfant au médecin traitant de votre enfant.
- Informez le médecin ou le personnel avant d'arrêter ou de modifier le traitement de votre enfant ou de commencer un nouveau traitement.
- Vous et votre enfant devez vous présenter à la clinique aux rendez-vous prévus et effectuer tous les examens ou procédures nécessaires comme prévu. Tout au long du programme, le médecin vous posera des questions sur tout événement médical ou physique pouvant survenir pendant le traitement par téplizumab. Vous et votre enfant devez informer le médecin ou le personnel infirmier dès que possible de tout effet indésirable ou problème de santé potentiel, même si vous ne pensez pas qu'ils sont causés par le téplizumab. Vous et votre enfant serez également interrogés sur tout autre médicament ou traitement que votre enfant aurait pu

recevoir. Vous et votre enfant devez informer le médecin traitant avant que votre enfant ne prenne un médicament autre que le téplizumab. Si votre enfant est malade ou blessé(e), vous devez contacter immédiatement le médecin traitant ou demander un traitement approprié en cas d'urgence.

ARRÊT DU PROGRAMME

Vous et votre enfant pouvez mettre fin à votre participation à ce programme à tout moment et de votre propre gré. Si vous et votre enfant souhaitez arrêter de prendre du téplizumab, veuillez en informer immédiatement le médecin de votre enfant. Le médecin traitant discutera avec vous d'autres options de traitement possibles, si elles sont disponibles.

Il peut y avoir des circonstances dans lesquelles le médecin traitant de votre enfant décide que vous et votre enfant ne pouvez plus participer au PUC, même si ce n'est pas votre souhait. Cela peut arriver, par exemple, si vous et votre enfant n'êtes pas d'accord avec les examens et ne suivez pas les instructions du programme du médecin.

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT DU TUTEUR LÉGAL – PARTICIPATION

Je déclare avoir lu et compris toutes les informations ci-dessus concernant le programme d'utilisation compassionnelle (PUC) du téplizumab pour les patients atteints de diabète de type 1 (stade 2), y compris les informations sur les **conditions de participation de mon enfant** et le traitement des données associé. Je déclare en outre que je **permettrai à mon enfant de participer volontairement à ce programme**.

Je confirme que toutes les informations concernant la participation de mon enfant à ce programme m'ont été expliquées, y compris les raisons de la réalisation de ce programme, l'organisation du programme, les différents aspects et risques possibles du traitement par téplizumab, ainsi que tous les examens et procédures (le cas échéant) qui feront partie de ce programme.

Je comprends que le médecin traitant de mon enfant peut me fournir des informations de santé supplémentaires importantes liées à la participation de mon enfant à ce programme ou des informations qui peuvent affecter ma volonté de poursuivre le programme.

Je comprends que je peux mettre fin à la participation de mon enfant à ce programme à tout moment pour quelque raison que ce soit et que ma résiliation n'affectera pas les soins de

santé personnels ultérieurs, y compris le traitement de la maladie de mon enfant et les médicaments prescrits.

Je comprends que le médecin supervisant le traitement de mon enfant par le téplizumab dans le cadre de ce programme peut informer les autres médecins traitants de la participation de mon enfant à ce programme et leur fournir des informations médicales pertinentes si nécessaire pour la santé et la sécurité de mon enfant pendant le programme et si j'y consens. À cet égard, je libère le médecin traitant de mon enfant de son devoir légal de confidentialité.

Si je consens à ce que le médecin traitant de mon enfant partage les informations médicales pertinentes avec les autres médecins de ce programme, je fournis **volontairement** les noms et les coordonnées de ces autres médecins ci-dessous :

Nom du médecin : _____

N° de tél. du médecin :

Adresse du médecin : _____

En signant, je confirme avoir lu et compris les informations et la déclaration de consentement concernant la participation de mon enfant mineur et que j'accepte les termes et conditions et que j'autorise mon enfant à participer volontairement à ce programme. Je suis conscient(e) que je recevrai une copie de cette déclaration du médecin traitant de mon enfant.

Nom de l'enfant (en majuscules) : _____

Nom du premier parent/tuteur légal (en majuscules) :

Relation avec l'enfant :

Date, signature : _____

- J'ai la garde exclusive/je suis le représentant légal (veuillez joindre une preuve)
(veuillez cocher uniquement si applicable)

Nom du deuxième parent/tuteur légal (en majuscules) :

Relation avec l'enfant :

Date, signature : _____

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT – PROTECTION DES DONNÉES

Afin de mieux comprendre les faits concernant les patients diagnostiqués avec un diabète de type 1 (stade 2), le promoteur du programme souhaite recueillir certaines informations sur votre enfant, qui sont fournies par le médecin traitant de votre enfant sous forme anonyme dans le cadre de la demande, y compris des informations sur les antécédents médicaux et de traitement que le médecin traitant de votre enfant consigne régulièrement dans le cadre des soins médicaux. Il n'est pas possible d'identifier votre enfant à partir de ces données fournies au promoteur du programme.

Conformément à l'article 106 de l'arrêté royal du 25 avril 2014, le promoteur du programme est tenu de documenter tout cas suspect d'effet indésirable grave qui lui a été notifié par le médecin traitant de votre enfant ou porté à sa connaissance par d'autres moyens, et de le signaler immédiatement à l'autorité compétente. De plus, conformément à l'article 106 de l'arrêté royal du 25 avril 2014, le promoteur du programme est tenu de documenter et d'évaluer les effets indésirables graves et non graves inattendus qui lui sont signalés par le médecin traitant de votre enfant et de les soumettre à l'autorité compétente dans le cadre d'un rapport de sécurité pendant et après la fin du programme.

À cette fin, le promoteur du programme traite les données fournies par le médecin traitant de votre enfant, telles qu'un événement indésirable survenu avec un médicament ou un dispositif médical, le traitement en cours, les maladies, leur évolution et leur issue, les informations sur la grossesse/la reproduction/l'allaitement, des informations sur votre enfant en tant que patient(e) sous forme d'âge et de sexe, ainsi qu'un numéro d'identification de patient(e). En règle générale, ces données ne contiennent pas d'informations complètes sur la personne, mais sont recueillies exclusivement sous forme pseudonymisée. Le terme " pseudonymisée " signifie qu'aucune information pouvant être utilisée pour identifier directement votre enfant (par exemple, nom, coordonnées, date de naissance, etc.) n'est utilisée, mais seul un code alphanumérique, et que le promoteur du programme ne peut pas identifier votre enfant avec les informations qu'il reçoit du médecin de votre enfant. Toutefois, les principes du droit de la protection des données s'appliquent également aux données pseudonymisées.

À cet effet, par votre signature, vous **donnez également votre consentement** à ce que le médecin traitant de votre enfant transmette des données pseudonymisées de votre enfant dans le cadre de la survenue d'événements indésirables au promoteur du programme Sanofi Aventis afin qu'il puisse respecter ses obligations au titre de l'article 106 de l'arrêté royal du 25 avril 2014. Cela signifie que le promoteur du programme documente ces données reçues dans le but de satisfaire aux réglementations en matière de sécurité des médicaments qui lui incombent et les transmet aux autorités compétentes.

Vous pouvez **révoquer** votre **consentement** supplémentaire à tout moment **avec effet pour l'avenir**. Veuillez toutefois noter que la révocation de votre consentement supplémentaire n'empêche pas le traitement ultérieur des données pseudonymisées de votre enfant tel que décrit en raison des obligations légales du promoteur du programme.

En outre, vous avez le droit de demander la rectification des données incorrectes et, dans le cadre des exigences légales, la suppression, le verrouillage ou la restriction du traitement ainsi que le transfert des données de votre enfant. En outre, vous avez le droit de vous opposer au traitement des données conformément aux exigences légales.

Vous avez le droit de déposer une plainte auprès d'une autorité de contrôle à tout moment.

Toutefois, le promoteur du programme peut ne pas être en mesure de répondre de manière significative à vos préoccupations en matière de protection des données en raison de l'anonymisation ou de la pseudonymisation des données décrites ci-dessus et de la non-attribution associée à votre enfant.

Conformément au § 4 de l'article 106 de l'arrêté royal du 25 avril 2014, le promoteur du programme doit veiller à ce que les documents essentiels du programme d'usage compassionnel soient conservés pendant au moins dix ans après la fin du programme ; les autres réglementations sur la conservation des documents médicaux restent inchangées.

J'ai lu et compris les informations ci-dessus concernant le traitement des données pseudonymisées de mon enfant. Je déclare accepter la divulgation pseudonymisée des cas suspects d'effets indésirables par le médecin responsable au promoteur du programme afin que ce dernier puisse se conformer à ses obligations légales en vertu de l'article 106 de l'arrêté royal du 25 avril 2014.

J'accepte que les données personnelles de mon enfant, y compris les données personnelles sensibles, puissent être collectées, utilisées et archivées aux fins de la réalisation du programme tel que décrit dans le présent FCE.

Je comprends que les données personnelles de mon enfant, y compris les données personnelles sensibles, peuvent être transférées et partagées avec d'autres sociétés (Clinigen) à l'intérieur et à l'extérieur de l'Espace économique européen (EEE), y compris vers des pays qui peuvent ne pas avoir le même niveau de protection des données que l'EEE.

Ce consentement est valable à moins que je change d'avis et que je fournisse un avis écrit au médecin traitant.

Nom du premier parent/tuteur légal (en majuscules) :

Relation avec l'enfant :

Date, signature : _____

- J'ai la garde exclusive/je suis le représentant légal (veuillez joindre une preuve)
(veuillez cocher uniquement si applicable)

Nom du deuxième parent/tuteur légal (en majuscules) :

Relation avec l'enfant :

Date, signature : _____

SCHRIFTELIJKE INFORMATIE EN TOESTEMMINGSVERKLARING – WETTELIJKE VOOGDEN VAN EEN MINDERJARIGE PATIËNT

**Compassionate Use Program (CUP) voor de behandeling van patiënten
met diabetes type 1 stadium 2 met Teplimzumab**

VERSIE NR.: 01

DATUM: 05-07-2024

Beste ouders,

Het kind waarover u het ouderlijk gezag hebt ("uw kind") is aangemerkt als kandidaat voor deelname aan een Compassionate Use Program ("CUP") - voor patiënten met diabetes mellitus type 1 (T1DM) in stadium 2. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft teplizumab goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen en pediatrie patiënten van 8 jaar en ouder om het begin van stadium 3 T1DM uit te stellen.

De arts van uw kind heeft om toegang tot dit geneesmiddel gevraagd voor de behandeling van uw kind met teplizumab. Voor dit geneesmiddel is in België geen handelsvergunning afgegeven. Zowel de behandelend arts van uw kind als de opdrachtgever van het programma (Sanofi-Aventis, het bedrijf dat teplizumab levert voor dit programma) hebben besloten dat uw kind kan deelnemen aan dit CUP. Een compassionate use-programma biedt patiënten met ernstige of levensbedreigende ziekten de mogelijkheid om een nieuwe behandeling te krijgen die niet kan worden voorgeschreven, omdat de behandeling nog in klinische proeven bij patiënten wordt onderzocht en omdat de behandeling in België nog niet is goedgekeurd.

Voordat u akkoord gaat met de deelname van uw kind aan dit CUP, is het belangrijk dat u de volgende informatie leest en begrijpt. Hierin vindt u informatie over het doel, de procedures, de voordelen, de risico's, de bijwerkingen en de voorzorgsmaatregelen die tijdens de behandeling moeten worden genomen. Ook wordt aangegeven wat uw verplichtingen zijn en welke verplichtingen uw kind heeft als deelnemer aan het programma. U leert ook welke alternatieve procedures er voor uw kind beschikbaar zijn en wat uw recht is om het CUP op elk moment te verlaten. Er kunnen geen garanties worden gegeven over de resultaten van de behandeling van uw kind tijdens deelname aan het programma. U wordt gevraagd een toestemmingsverklaring te ondertekenen voor uw minderjarige kind. Uw kind wordt ook gevraagd een toestemmingsverklaring te ondertekenen die past bij zijn/haar leeftijd.

Als u niet volledig eerlijk bent tegenover de arts van uw kind (de arts die om toegang tot teplizumab heeft gevraagd) over de medische geschiedenis van uw kind, inclusief het eerdere en huidige gebruik van voorgeschreven en vrij verkrijgbare geneesmiddelen, dan brengt u uw kind mogelijk schade toe als uw kind aan dit programma deelneemt.

DOEL VAN HET PROGRAMMA

Het doel van dit CUP is dat de arts uw kind met teplizumab kan behandelen.

Het verloop van de ziekte T1DM kan in verschillende stadia worden verdeeld. In het beginstadium van de ziekte (stadium 1) begint het immuunsysteem van het lichaam, dat het lichaam eigenlijk beschermt tegen ziekteverwekkers, bepaalde cellen van de alvleesklier aan te vallen en te vernietigen. Deze belangrijke cellen (de zogenaamde bèta-cellen) produceren het essentiële hormoon insuline, dat de bloedsuikerspiegel in het lichaam reguleert. In stadium 2 vordert de vernietiging en zijn bepaalde bloedsuikerspiegels nu niet meer binnen het normale bereik, maar licht verhoogd (nuchter, na een suikerbelastingstest of/en de bloedsuikerspiegel op lange termijn HbA1c). Stadium 1 en 2 worden door de patiënt meestal niet opgemerkt, maar in het bloed kunnen wel zogenaamde diabetes-auto-antilichamen worden aangetroffen. In stadium 3 treden de typische symptomen van T1DM op: meer dorst, meer aandrang om te plassen, gewichtsverlies en vermoeidheid. Vanaf dit stadium moet er insuline worden toegediend, meestal meerdere keren per dag via injecties of een pomp, omdat het lichaam zelf niet meer voldoende insuline produceert.

Teplizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat de cellen van het immuunsysteem kan uitschakelen die de insuline-producerende cellen van de alvleesklier aanvallen. Als teplizumab vroeg in stadium 2 van T1DM wordt toegediend, kan stadium 3, d.w.z. het begin van T1DM met de typische symptomen en de noodzakelijke toediening van insuline, worden uitgesteld.

Teplizumab werd geëvalueerd op veiligheid en werkzaamheid in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie onder 76 patiënten in stadium 2 T1DM (NCT01030861). In deze studie kregen patiënten gedurende 14 dagen eenmaal daags teplizumab of een preparaat zonder de werkzame stof (placebo) toegediend via een infuus in de ader. Uit de resultaten van het onderzoek bleek dat de gemiddelde tijd van randomisatie (het randomiseren van deelnemers naar behandelingsgroepen) tot het diagnosticeren van stadium 3 van T1DM 50 maanden bedroeg bij patiënten die met teplizumab werden behandeld, vergeleken met 25 maanden bij patiënten die placebo kregen. Dit betekent dat bij patiënten die met teplizumab werden behandeld, stadium 3 van T1DM gemiddeld 2 jaar later optrad dan bij placebo-patiënten. Bij kinderen van 8 jaar en ouder waren de bijwerkingen hetzelfde als bij volwassenen. Er zijn geen gegevens over het gebruik van teplizumab bij kinderen jonger dan 8 jaar. Er zijn ook geen gegevens over patiënten van 65 jaar en ouder. Bovendien werd het veilige gebruik van teplizumab geëvalueerd in de gerandomiseerde gecontroleerde PROTECT-studie (NCT03875729) bij 328 T1DM-patiënten, waaruit bleek dat teplizumab kan worden geclassificeerd als goed verdragen. In het gedeelte 'Bekende risico's en bijwerkingen' vindt u informatie over de mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden bij de behandeling met teplizumab.

BESCHRIJVING VAN HET COMPASSIONATE USE-PROGRAMMA

Om aan dit programma deel te nemen, is een minimumleeftijd van 8 jaar vereist. Daarnaast moet de arts van uw kind minimaal twee diabetes-auto-antilichamen in het bloed van uw kind detecteren op twee tijdstippen binnen de laatste 6 maanden voorafgaand aan de toediening van teplizumab. De reden hiervoor is dat vrijwel alle mensen bij wie minimaal twee diabetes-auto-antilichamen worden gevonden, later stadium 3 T1DM ontwikkelen. Tegelijkertijd moet de bloedsuikerspiegel van uw kind zodanig zijn dat uw kind nog niet stadium 3 van T1DM heeft bereikt, maar er wel al licht verhoogde waarden (een zogenaamde verstoorde glucosetolerantie) worden gemeten.

Deelname aan het programma is mogelijk tot:

- U en uw kind het programma vrijwillig verlaten
- Het programma afgelopen is.
- Teplizumab een handelsvergunning in België krijgt en daarom commercieel beschikbaar wordt voor patiënten in België.
- De arts van uw kind vaststelt dat deze behandeling geen effect meer heeft op uw kind (bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen).

Er wordt verwacht dat er in heel België ongeveer 41 patiënten zullen deelnemen. Verwacht wordt dat dit CUP beschikbaar zal zijn terwijl Sanofi Aventis goedkeuring voor teplizumab aanvraagt bij de gezondheidsautoriteit. Sanofi Aventis behoudt zich echter het recht voor om het CUP op elk gewenst moment te beëindigen.

Vóór de behandeling

Als u na het lezen van deze informatie en het ondertekenen van het toestemmingsformulier akkoord gaat met de deelname van uw kind aan dit programma, zal de arts u of uw kind om de persoonlijke gegevens van uw kind vragen. Deze gegevens omvatten onder meer de geboortedatum, het geslacht en het moment waarop stadium 2 T1DM werd vastgesteld. Hierna volgt een uitgebreid bloedonderzoek in het laboratorium, inclusief een lever-enzymtest, om er zeker van te zijn dat de gezondheidstoestand van uw kind geschikt is om met de behandeling met teplizumab te beginnen. De arts van uw kind zal u uitgebreid informeren over welke specifieke bloedwaarden in aanmerking worden genomen.

Als er op basis van de onderzoeken geen aanwijzingen zijn dat uw kind behandeld moet worden, zijn er nog andere aspecten die u met de arts van uw kind moet bespreken. Het is van groot belang dat u deze punten verduidelijkt om ervoor te zorgen dat de behandeling met teplizumab veilig en effectief is voor uw kind.

- **Infecties:** Bij een bestaande ernstige infectie of een chronische terugkerende infectie wordt het gebruik van teplizumab niet aanbevolen.
- **Vaccinaties:** Het is belangrijk om te weten dat teplizumab de werkzaamheid van vaccins kan beïnvloeden. Daarom moeten alle aan de leeftijd aangepaste vaccinaties worden toegediend voordat de behandeling met teplizumab start.
- **Andere geneesmiddelen:** Vertel de arts welke geneesmiddelen uw kind gebruikt, waaronder voorgeschreven en vrij verkrijgbare geneesmiddelen, vitamines en kruidensupplementen.

Indien van toepassing op uw kind:

- **Zwangerschap:** Ook al zijn er geen gegevens beschikbaar, teplizumab kan de placenta passeren en zo schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Een bestaande zwangerschap sluit behandeling met teplizumab uit.
- **Borstvoeding:** Als uw kind borstvoeding geeft of van plan is dit te doen, moet u de volgende stappen bespreken met de behandelend arts. Er moet rekening worden gehouden met de ontwikkelings- en gezondheidsbevorderende effecten van borstvoeding, maar ook met de klinische noodzaak van de behandeling met teplizumab voor de moeder.
Een vrouw die borstvoeding geeft, kan tijdens de behandeling de borstvoeding onderbreken, de moedermelk afkolven en weggooien. Deze maatregel kan tot 20 dagen na toediening van teplizumab worden voortgezet om de mogelijke effecten van het geneesmiddel op de zuigeling die borstvoeding krijgt, tot een minimum te beperken.

Toediening en dosering

Teplizumab wordt door een zorgverlener via een naald in een ader in de arm van uw kind toegediend (intraveneuze infusie). Uw kind krijgt het teplizumab-infuus eenmaal per dag gedurende 14 dagen. Elke infusie duurt ongeveer 30 minuten. Gedurende de eerste 5 dagen van de behandeling zal de arts uw kind vóór de infusen bepaalde geneesmiddelen

voorschrijven. Deze geneesmiddelen kunnen bepaalde bijwerkingen van de teplizumab-behandeling verlichten, zoals koorts, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn of misselijkheid. Deze geneesmiddelen omvatten:

- Ontstekingsremmende, pijnstillende geneesmiddelen zoals ibuprofen of paracetamol
- Een antihistaminicum
- Een middel tegen misselijkheid

De behandeling met teplizumab wordt gedurende 14 opeenvolgende dagen eenmaal daags gegeven, waarbij de doseringen als volgt worden aanbevolen:

- Dag 1: 65 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Dag 2: 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Dag 3: 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Dag 4: 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Dag 5 tot 14: 1.030 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

Als een geplande teplizumab-infusie wordt gemist, wordt de behandeling op de eerstvolgende geplande dag voortgezet en worden eventuele resterende doses op de daaropvolgende dagen toegediend om de behandeling van 14 dagen te voltooien. Uw kind krijgt niet twee infusen op dezelfde dag. Als de arts van uw kind tijdens de behandeling de indruk heeft dat teplizumab ernstige bijwerkingen veroorzaakt, kan hij/zij beslissen om de behandeling met teplizumab te stoppen en wordt uw kind van het programma uitgesloten. Over het algemeen werden er geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek (werking van het geneesmiddel in het lichaam) van teplizumab, gebaseerd op leeftijd (8 tot 35 jaar), geslacht of etniciteit (bijv. blank, Aziatisch).

BEKENDE RISICO'S EN BIJWERKINGEN

Een behandeling in een CUP wordt aangeboden als het bedrijf en de behandelend arts van mening zijn dat het ontvangen van de medicatie meer voordelen dan risico's heeft.

Toch kunnen er, zoals bij alle geneesmiddelen, bijwerkingen en bijwerkingen optreden. Wij willen u hierover graag uitgebreid informeren. De meest voorkomende bijwerkingen van teplizumab zijn:

- Uitslag
- Afname van het aantal witte bloedcellen
- Hoofdpijn

Bijwerkingen kunnen mild of ernstig zijn. In sommige gevallen kunnen ze langdurig of permanent zijn, en zelfs levensbedreigend.

De volgende ernstige bijwerkingen van teplizumab zijn waargenomen in klinische onderzoeken:

Cytokine release syndroom (CRS): In studies kreeg ongeveer 5 % van de patiënten die met teplizumab werden behandeld, last van het zogenaamde CRS, in vergelijking met 0,8 % van degenen die een ander preparaat kregen. CRS kan zich uiten door koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn en gewrichtspijn. Leverenzymwaarden, zoals ALT, AST en bilirubinegehalten, kunnen ook stijgen. Deze symptomen treden meestal op tijdens de eerste 5 dagen van de teplizumab-behandeling. De behandelend arts zal bloedonderzoek doen vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling met teplizumab om de lever van uw kind te controleren en een volledig bloedbeeld te bepalen. Als u hierover vragen hebt of tijdens de behandeling symptomen bij uw kind opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met de arts van uw kind.

Ernstige infecties: Patiënten die met teplizumab werden behandeld, hadden een hoger percentage ernstige bacteriële en virale infecties (3.5 %) in vergelijking met de controlegroep (2 %). Tot deze infecties behoren onder meer ontstekingen van het slijmvlies van de maag en de dunne darm (gastro-enteritis), bacteriële ontstekingen van het bindweefsel (cellulitis), ontstekingen van het longweefsel (pneumonie), abscessen en sepsis. Als er een ernstige infectie ontstaat, moet deze worden behandeld en moet de behandeling met teplizumab worden stopgezet.

Lymfopenie (afname van witte bloedcellen): Teplizumab kan een afname van bepaalde witte bloedcellen, lymfocyten genaamd, veroorzaken. In klinische onderzoeken ontwikkelde 78 % van de patiënten die met teplizumab werden behandeld lymfopenie, in vergelijking met 11 % van de controlegroep. Een afname van het aantal witte bloedcellen is een ernstige, maar veelvoorkomende bijwerking die van invloed kan zijn op het vermogen van het lichaam om infecties te bestrijden. Al na de eerste dosis kan een daling van het aantal witte bloedcellen optreden. Het aantal witte bloedcellen begint meestal te normaliseren na de vijfde dosis teplizumab. Bij sommige patiënten kan de afname van lymfocyten langer en ernstiger zijn. Regelmatige controle van de witte bloedcellen wordt daarom aanbevolen.

Overgevoelighedsreacties: Acute overgevoelighedsreacties zoals serumziekte, zwelling van de huid (angio-oedeem), galbulten (urticaria), huiduitslag, braken en kortademigheid (bronchospasme) zijn waargenomen bij patiënten die met teplizumab werden behandeld. Indien ernstige overgevoelighedsreacties optreden, moet de behandeling met teplizumab onmiddellijk worden stopgezet en moet onmiddellijk worden begonnen met de behandeling van de symptomen.

Tijdens en na de behandeling met teplizumab zal de behandelend arts uw kind onderzoeken op ernstige bijwerkingen en andere bijwerkingen en uw kind indien nodig behandelen. De

arts van uw kind kan de behandeling met teplizumab tijdelijk of volledig stopzetten als uw kind leverproblemen ontwikkelt, een ernstige infectie heeft of als het bloedbeeld van uw kind veranderd blijft.

Het is belangrijk dat u de arts van uw kind op de hoogte stelt van eventuele veranderingen in de gezondheid van uw kind zodra deze zich voordoen, ongeacht of u denkt dat deze door de medicatie worden veroorzaakt of niet.

Extra risico's of bijwerkingen van bloedafname en infusie

Bij het afnemen van bloed kunnen de volgende bijwerkingen optreden: flauwvallen, roodheid, pijn, blauwe plekken, bloedingen, infecties, zwellingen en bloedstolsels. Als u merkt dat uw kind flauwvalt, waarschuw dan onmiddellijk de arts van uw kind.

In principe brengt elke infusie, d.w.z. het aanprikken van de ader met een naald (canule) en het toedienen van een vloeistof in de ader, een risico op bepaalde bijwerkingen met zich mee, zoals: injury/irritation van de bloedvaten en zenuwen, pijn, zwelling, roodheid, bloeding, blauwe plekken, embolie (blocking/narrowing van het bloedvat) door lucht in het infuussysteem en infecties door onvoldoende hygiënemaatregelen.

Risico's voor een ongeboren baby of door borstvoeding

Teplizumab is niet onderzocht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven en kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Teplizumab mag niet worden gegeven als uw kind zwanger is. Het is niet bekend of teplizumab in de moedermelk terechtkomt en of het schadelijk is voor de baby. Als uw kind borstvoeding geeft, moet u overwegen om de moedermelk af te kolven en weg te gooien tijdens de behandeling met teplizumab en gedurende 20 dagen na de behandeling met teplizumab. Zorg ervoor dat u en uw kind hierover met de behandelende arts praten.

VERWACHTE VOORDELEN

Volgens de tot nu toe beschikbare onderzoeksgegevens vertoont teplizumab een positief effect op stadium 2 T1DM (vertraging van klinisch manifest stadium 3 T1DM met typische symptomen). Omdat teplizumab nog steeds in verdere studies wordt onderzocht, kan het succes van de behandeling voor deze ziekte niet worden gegarandeerd.

ALTERNATIEVE PROCEDURES OF BEHANDELINGEN

Uw kind is door de behandelend arts geselecteerd om deel te nemen aan dit programma, omdat uw kind nog niet naar tevredenheid behandeld kan worden met de behandelingsopties die momenteel in België beschikbaar zijn. Als er andere

behandelingsopties voor uw kind zijn, kunt u en uw kind op elk gewenst moment uw deelname aan dit CUP beëindigen.

KOSTEN EN VERZEKERING

Tijdens uw deelname aan het CUP ontvangt u gratis het geneesmiddel teplizumab dat voor de behandeling van uw kind wordt gebruikt. Dit wordt door de opdrachtgever van het programma kosteloos aan u of uw behandelend arts verstrekt.

U bent verantwoordelijk voor alle overige kosten die verband houden met de behandeling, zoals reis- en verblijfskosten van welke aard dan ook.

U ontvangt geen vergoeding voor de deelname van uw kind aan dit programma.

Als uw kind een lichamelijke ziekte of verwonding oploopt als gevolg van de toediening van of behandeling met het geneesmiddel dat wordt toegediend als onderdeel van het CUP, zal de opdrachtgever van het programma u de redelijke medische kosten van de behandeling van die lichamelijke ziekte vergoeden en/of letsel, mits aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- De ziekte of het letsel is een direct gevolg van deelname aan het programma;
- De behandeling werd uitgevoerd volgens het programmaplan;
- U en uw kind hebben de instructies van de behandelend arts van uw kind en diens medewerkers opgevolgd; en
- De kosten van de behandeling of een deel daarvan worden niet gedekt door een andere ziektekostenverzekering, overheidsprogramma of andere zorgverzekeraar.

Bovendien betaalt de opdrachtgever van het programma geen enkele vergoeding in verband met het CUP. In het bijzonder zal de opdrachtgever van het programma geen betalingen of terugbetalingen doen voor al eerder bestaande aandoeningen, ziekten die geen verband houden met het programma, loonverlies, materiële schade of arbeidsongeschiktheid, handicaps of bijwerkingen.

Als uw kind zich op enigerlei wijze beperkt voelt tijdens deelname aan dit CUP, is het uw verantwoordelijkheid en die van uw kind om geen enkele activiteit te ondernemen die letsel kan veroorzaken bij uw kind, andere personen of eigendommen (bijvoorbeeld autorijden, machines bedienen, op een ladder klimmen) als gevolg van deelname aan dit programma.

Als uw kind ziek is en/of een letsel heeft die verband houdt met het CUP, of als u vragen hebt over het programma of de medische toestand of behandeling van uw kind, neem dan contact op met de behandelend arts van uw kind.

Het ondertekenen van deze patiënteninformatie en toestemmingsverklaring heeft geen invloed op eventuele andere wettelijke rechten.

GEBRUIK EN BESCHERMING VAN DE GEGEVENS VAN UW KIND

De behandelend arts van uw kind zal de leeftijd in jaren, het gewicht en het geslacht van uw kind doorgeven als onderdeel van de aanvraag voor de teplizumab-behandeling bij de opdrachtgever van het programma. Deze informatie is nodig om te verifiëren of uw kind voldoet aan de inclusiecriteria voor het CUP en om te voldoen aan de wettelijke verplichtingen om verantwoording af te leggen aan elke patiënt in het programma, om de vergunning voor de import van teplizumab te verifiëren (indien vereist) en om te voldoen aan de vereisten van de gezondheidsautoriteit.

Om een beter inzicht te krijgen in de feiten over patiënten met diabetes type 1, stadium 2, wil de opdrachtgever van het programma bovendien bepaalde informatie verzamelen die de behandelend arts in geanonimiseerde vorm verstrekt in verband met de aanvraag. Hieronder valt ook informatie over de medische voorgeschiedenis en behandelgeschiedenis van uw kind, die de behandelend arts van uw kind routinematig vastlegt als onderdeel van de medische zorg. Het is niet mogelijk om uw kind of uzelf te identificeren aan de hand van de informatie die aan de opdrachtgever van het programma wordt verstrekt.

De naam, het adres en andere soortgelijke persoonlijke gegevens van u en uw kind, die in verband met deze informatie en toestemmingsverklaring, alsmede in het kader van de medische behandeling door de behandelend arts worden verzameld en verwerkt, blijven uitsluitend bij de behandelend arts en worden niet doorgegeven aan de opdrachtgever van het programma.

De opdrachtgever van het programma mag de (geanonimiseerde) medische en wetenschappelijke gegevens die voor dit programma worden verzameld, opslaan, verwerken en analyseren. Deze gegevens kunnen worden gedeeld voor wetenschappelijk en medisch onderzoek (bijvoorbeeld met onderzoekers om het publiek toegang te geven tot programma-informatie, om resultaten te delen met patiënten in het programma of in publicaties). Deze gegevens bevatten echter geen informatie waaruit conclusies over u en/of uw kind kunnen worden getrokken.

Overeenkomstig artikel 106 van het Koninklijk Besluit van 25 april 2014 is de opdrachtgever van het programma verplicht om elk vermoedelijk geval van een ernstige bijwerking,

waarvan de behandelende arts de opdrachtgever op de hoogte heeft gebracht of die op een andere manier ter kennis van de opdrachtgever is gebracht, te documenteren en dit onmiddellijk te melden aan de bevoegde autoriteit. Bovendien is de opdrachtgever van het programma, overeenkomstig artikel 106 van het Koninklijk Besluit van 25 april 2014, verplicht om ernstige, maar ook niet-ernstige, onverwachte bijwerkingen die door de behandelende arts van uw kind aan de opdrachtgever worden gemeld, te documenteren en te evalueren en deze aan de bevoegde autoriteit te melden als onderdeel van een veiligheidsrapport tijdens en na afloop van het programma.

Voor dit doel verwerkt de opdrachtgever van het programma bijvoorbeeld de volgende gegevens, die door de behandelend arts van uw kind aan de opdrachtgever zijn doorgegeven: bijwerkingen die zijn opgetreden met een geneesmiddel of medisch hulpmiddel, huidige behandeling, ziekten, hun verloop en afloop, informatie over zwangerschap/conceptie/borstvoeding, gegevens over uw kind als patiënt in de vorm van leeftijd en geslacht, alsmede een patiëntidentificatienummer. Deze gegevens bevatten in de regel geen volledige informatie over uw kind, maar worden uitsluitend in gepseudonimiseerde vorm verzameld. Gepseudonimiseerd betekent dat er geen informatie wordt gebruikt waarmee uw kind direct kan worden geïdentificeerd (bijvoorbeeld naam, contactgegevens, geboortedatum enz.), maar alleen een nummer en/of lettercode, en dat de opdrachtgever van het programma uw kind niet kan identificeren met de informatie die zij van uw arts ontvangen.

De beginselen van de wetgeving inzake gegevensbescherming gelden echter ook voor gepseudonimiseerde gegevens.

VERANTWOORDELIJKHEDEN / DEELNAME AAN HET PROGRAMMA

Als uw kind deelneemt aan dit programma, is het noodzakelijk dat u en uw kind zich aan de volgende regels houden. Anders is deelname niet mogelijk.

- Geef de behandelend arts van uw kind eerlijke informatie over de gezondheid van uw kind.
- Informeer de arts of het personeel voordat u de behandeling van uw kind stopzet of wijzigt, of voordat u met een nieuwe behandeling begint.
- U en uw kind dienen op de geplande afspraken naar de kliniek te komen en eventuele noodzakelijke tests of procedures volgens schema te laten uitvoeren. De arts zal u en uw kind gedurende het hele programma vragen stellen over medische of fysieke gebeurtenissen die kunnen optreden tijdens de behandeling met teplizumab. U en uw kind moeten de arts of verpleegkundige zo snel mogelijk

op de hoogte stellen van mogelijke bijwerkingen of gezondheidsproblemen, zelfs als u denkt dat deze niet door teplizumab worden veroorzaakt. Er wordt ook gevraagd of uw kind nog andere geneesmiddelen of behandelingen heeft gehad. U en uw kind moeten de behandelend arts informeren voordat uw kind andere geneesmiddelen dan teplizumab gebruikt. Als uw kind ziek of gewond is, dient u onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts of in noodgevallen passende behandeling te zoeken.

BEËINDIGING VAN HET PROGRAMMA

U en uw kind kunnen op elk gewenst moment hun deelname aan dit programma beëindigen. Als u en uw kind willen stoppen met het innemen van teplizumab, vertel dit dan onmiddellijk aan de arts van uw kind. De behandelend arts bespreekt met u welke andere behandelmogelijkheden er zijn, indien beschikbaar.

Er kunnen zich omstandigheden voordoen waarin de behandelend arts van uw kind beslist dat u en uw kind niet meer kunnen deelnemen aan het CUP, ook al is dit niet uw wens. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren als u en uw kind het niet eens zijn over de onderzoeken en de instructies van de arts niet opvolgen.

VERKLARING VAN TOESTEMMING VAN WETTELIJKE VOOGD – DEELNAME

Ik verklaar dat ik alle bovenstaande informatie over het Compassionate Use Program (CUP) voor teplizumab voor patiënten met diabetes type 1 (stadium 2) heb gelezen en begrepen, inclusief informatie over de **voorwaarden voor de deelname van mijn kind** en de bijbehorende gegevensverwerking. Ik verklaar tevens dat ik **mijn kind vrijwillig aan dit programma zal laten deelnemen**.

Ik bevestig dat alle informatie over de deelname van mijn kind aan dit programma aan mij is uitgelegd, inclusief de redenen voor het uitvoeren van dit programma, de organisatie van het programma, verschillende aspecten en mogelijke risico's van de behandeling met teplizumab, en alle tests en procedures (indien van toepassing) die deel uitmaken van dit programma.

Ik begrijp dat de behandelend arts van mijn kind mij mogelijk aanvullende belangrijke gezondheidsinformatie verstrekt met betrekking tot de deelname van mijn kind aan dit programma of informatie die van invloed kan zijn op mijn bereidheid om het programma voort te zetten.

Ik begrijp dat ik de deelname van mijn kind aan dit programma op elk moment en om welke reden dan ook kan beëindigen en dat mijn beëindiging geen gevolgen heeft voor de verdere persoonlijke gezondheidszorg, waaronder de behandeling van de ziekte van mijn kind en de voorgeschreven geneesmiddelen.

Ik begrijp dat de arts die toezicht houdt op de behandeling van mijn kind met teplizumab in het kader van dit programma, de andere behandelende artsen kan informeren over de deelname van mijn kind aan dit programma en hen indien nodig relevante medische informatie kan verstrekken voor de gezondheid en veiligheid van mijn kind tijdens het programma en als ik hiermee instem. In dit opzicht onthef ik de behandelende arts van mijn kind van zijn/haar wettelijke geheimhoudingsplicht.

Als ik toestemming geef aan de behandelend arts van mijn kind om de relevante medische informatie te delen met de andere artsen voor dit programma, verstrek ik **vrijwillig** de namen en contactgegevens van die andere artsen hieronder:

Naam van de arts: _____

Tel. van de arts: _____

Adres van de arts: _____

Door te ondertekenen bevestig ik dat ik de informatie en de toestemmingsverklaring met betrekking tot de deelname van mijn minderjarige kind heb gelezen en begrepen en dat ik akkoord ga met de algemene voorwaarden. Ook geef ik mijn kind toestemming om vrijwillig deel te nemen aan dit programma. Ik weet dat ik een kopie van deze verklaring van de behandelend arts van mijn kind zal ontvangen.

Naam van het kind (hoofdletter letters): _____

Naam van de eerste ouder/wettelijke voogd (hoofdletters):

Relatie tot kind: _____

Datum, Handtekening:

- Ik heb/ben als enige de voogdij/wettelijk vertegenwoordiger (voeg bewijs bij) (alleen aankruisen indien van toepassing)

Naam van de tweede ouder/wettelijke voogd (hoofdletters):

Relatie tot kind: _____

Datum, Handtekening:

VERKLARING VAN TOESTEMMING – GEGEVENSBESCHERMING

Om een beter inzicht te krijgen in de feiten over patiënten met de diagnose diabetes type 1 (stadium 2), wil de opdrachtgever van het programma graag bepaalde informatie over uw kind verzamelen. Deze informatie wordt in geanonimiseerde vorm door de behandelend arts van uw kind verstrekt in verband met de aanvraag. Hieronder vallen ook gegevens over de medische voorgeschiedenis en behandelgeschiedenis die de behandelend arts van uw kind routinematig vastlegt als onderdeel van de medische zorg. Het is niet mogelijk om uw kind te identificeren aan de hand van de gegevens die aan de opdrachtgever van het programma zijn verstrekt.

Overeenkomstig artikel 106 van het Koninklijk Besluit van 25 april 2014 is de opdrachtgever van het programma verplicht om elk vermoedelijk geval van een ernstige bijwerking, waarvan de behandelende arts van uw kind de opdrachtgever op de hoogte heeft gebracht of die op een andere manier ter kennis van de opdrachtgever is gebracht, te documenteren en dit onmiddellijk te melden aan de bevoegde autoriteit. Bovendien is de opdrachtgever van het programma, overeenkomstig artikel 106 van het Koninklijk Besluit van 25 april 2014, verplicht om ernstige en niet-ernstige onverwachte bijwerkingen die door de behandelende arts van uw kind aan de opdrachtgever worden gemeld, te documenteren en te evalueren en deze tijdens en na afloop van het programma in te dienen bij de bevoegde autoriteit als onderdeel van een veiligheidsrapport.

Voor dit doel verwerkt de opdrachtgever van het programma de gegevens die door de behandelend arts van uw kind zijn verstrekt: zoals een bijwerking die is opgetreden bij een geneesmiddel of medisch hulpmiddel, de huidige behandeling, ziekten, het verloop en de uitkomst ervan, informatie over zwangerschap/conceptie/borstvoeding, Informatie over u als patiënt in de vorm van leeftijd en geslacht en een patiëntidentificatienummer. Deze gegevens bevatten in de regel geen volledige informatie over de persoon, maar worden uitsluitend in gepseudonimiseerde vorm verzameld. Gepseudonimiseerd betekent dat er geen informatie wordt gebruikt waarmee uw kind direct kan worden geïdentificeerd (bijv. naam, contactgegevens, geboortedatum, enz.), alleen een nummer en/of lettercode en dat de opdrachtgever van het programma uw kind niet kan identificeren met de informatie die de opdrachtgever van de arts van uw kind ontvangt. De beginselen van de wetgeving inzake gegevensbescherming gelden echter ook voor gepseudonimiseerde gegevens.

Met uw handtekening **geeft u tevens toestemming** aan de behandelend arts van uw kind om gepseudonimiseerde gegevens van uw kind in verband met het optreden van bijwerkingen door te geven aan de opdrachtgever van het programma, Sanofi Aventis, zodat deze kan voldoen aan zijn verplichtingen op grond van artikel 106 van het Koninklijk Besluit van 25 april 2014. Dit betekent dat de opdrachtgever van het programma de ontvangen gegevens documenteert met het oog op de naleving van de voorschriften inzake

geneesmiddelenveiligheid die aan hem zijn opgelegd, en deze doorstuurt naar de bevoegde autoriteiten.

U kunt uw aanvullende **toestemming** te allen tijde **met werking voor de toekomstintrekken**. Houd er echter rekening mee dat het intrekken van uw aanvullende toestemming de verdere verwerking van de gepseudonimiseerde gegevens van uw kind, zoals beschreven vanwege wettelijke verplichtingen van de opdrachtgever van het programma, niet uitsluit.

Daarnaast hebt u het recht om te verzoeken om correctie van onjuiste gegevens en, indien de wettelijke bepalingen dit vereisen, om verwijdering, blokkering of beperking van de verwerking en om overdracht van de gegevens van uw kind. Verder hebt u het recht om bezwaar te maken tegen de gegevensverwerking conform de wettelijke vereisten.

U hebt te allen tijde het recht om een klacht in te dienen bij een toezichthoudende autoriteit.

Het is echter mogelijk dat de opdrachtgever van het programma niet op zinvolle wijze kan reageren op eventuele zorgen over gegevensbescherming die u bij de opdrachtgever van het programma hebt, vanwege de anonimisering of pseudonimisering van de hierboven beschreven gegevens waardoor gegevens niet aan uw kind toegeschreven kunnen worden.

Overeenkomstig § 4 van art. 106 van het Koninklijk Besluit van 25 april 2014 moet de opdrachtgever van het programma ervoor zorgen dat de essentiële documenten van het compassionate use-programma gedurende ten minste tien jaar na afloop van het programma worden bewaard; andere regelgevingen inzake de bewaring van medische documenten blijven onveranderd.

Ik heb bovenstaande informatie over de verwerking van de gepseudonimiseerde gegevens van mijn kind gelezen en begrepen. Ik verklaar dat ik akkoord ga met de gepseudonimiseerde openbaarmaking van vermoedelijke gevallen van bijwerkingen door de verantwoordelijke arts aan de opdrachtgever van het programma, zodat deze laatste kan voldoen aan zijn wettelijke verplichtingen krachtens artikel 106 van het Koninklijk Besluit van 25 april 2014.

Ik ga ermee akkoord dat de persoonlijke gegevens van mijn kind, inclusief gevoelige persoonlijke gegevens, kunnen worden verzameld, gebruikt en gearchiveerd voor de uitvoering van het programma zoals beschreven in dit ICF.

Ik begrijp dat de persoonsgegevens van mijn kind, waaronder gevoelige persoonsgegevens, kunnen worden overgedragen aan en gedeeld met andere bedrijven (Clinigen), zowel binnen als buiten de Europese Economische Ruimte

(EER), inclusief landen die mogelijk niet hetzelfde niveau van gegevensbescherming bieden als de EER.

Deze toestemming is geldig, tenzij ik van gedachten verander en de behandelend arts hiervan schriftelijk op de hoogte stel.

Naam van de eerste ouder/wettelijke voogd (hoofdletters):

Relatie tot kind: _____

Datum, Handtekening:

- Ik heb/ben als enige de voogdij/wettelijk vertegenwoordiger (voeg bewijs bij) (alleen aankruisen indien van toepassing)

Naam van de tweede ouder/wettelijke voogd (hoofdletters):

Relatie tot kind: _____

Datum, Handtekening:

WRITTEN INFORMATION AND DECLARATION OF CONSENT – LEGAL GUARDIANS OF A MINOR PATIENT

Compassionate Use Program (CUP) for the treatment of patients with Stage 2 Type 1 diabetes with Teplimzumab

VERSION No.: 01

DATE: 05-Jul-2024

Dear Parents,

The child for whom you have custody ("your child") has been identified as a candidate to participate in a Compassionate Use Program ("CUP") - for patients with stage 2 type 1 diabetes mellitus (T1DM). The Food and Drug Administration (FDA) in the United States has approved teplizumab for the treatment of adults and pediatric patients 8 years of age and older to delay the onset of stage 3 T1DM.

Your child's doctor has requested access to this medication to treat your child with teplizumab, which has no marketing authorization in Belgium. Both your child's treating physician and the program sponsor (Sanofi-Aventis, the company that provides teplizumab for this program) have decided that your child can participate in this CUP. A compassionate use program gives patients with serious or life-threatening illnesses the opportunity to receive a new treatment that cannot be prescribed because it is still being investigated in clinical trials on patients and because it has not yet been approved in Belgium.

Before agreeing to your child's participation in this CUP, it is important that you read and understand the following information. These will provide you with information about the purpose, procedures, benefits, risks, side effects and precautions to be taken during treatment, as well as your obligations and the obligations of your child as a program participant. You will also learn about alternative procedures available to your child and your right to leave the CUP at any time. No guarantees can be given for the results of your child's treatment during participation in the program. You will be asked to sign a declaration of consent for your minor child. Your child will also be asked to sign an age-appropriate declaration of consent.

If you are not completely honest with your child's doctor (the doctor who requested access to teplizumab) about your child's medical history, including past and present use of prescription and over-the-counter medications, you may be harming your child if your child participates in this program.

PURPOSE OF THE PROGRAM

The purpose of this CUP is to allow the doctor to treat your child with teplizumab.

The course of the disease of T1DM can be divided into several stages. At the beginning of the disease (stage 1), the body's immune system - which actually serves to protect the body from pathogens - begins to attack and destroy certain cells of the pancreas. These important cells (so-called beta cells) produce the vital hormone insulin, which controls blood sugar levels in the body. In stage 2, the destruction progresses and certain blood sugar levels are

now no longer in the normal range, but slightly elevated (fasting, after a sugar load test or/and the long-term blood glucose level HbA1c). Stages 1 and 2 usually go unnoticed by those affected, but so-called diabetes autoantibodies can be detected in the blood. In stage 3, the symptoms typical of T1DM occur: increased thirst, increased urge to urinate, weight loss and fatigue. From this stage onwards, insulin must be administered, usually several times a day through injections or a pump, as the body's own insulin production is no longer sufficient.

Teplizumab is a humanized monoclonal antibody that has the ability to deactivate the cells of the immune system that attack the insulin-producing cells of the pancreas. If teplizumab is administered early in stage 2 of the T1DM, stage 3, i.e. the onset of a T1DM with the typical symptoms and the necessary insulin administration, can be delayed.

Teplizumab was evaluated for safety and efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 76 patients in stage 2 T1DM (NCT01030861). In this study, patients received either teplizumab or a preparation without the active ingredient (placebo) once a day in an infusion via the vein for 14 days. The results of the study showed that the average time from randomization (randomizing participants to treatment groups) to diagnosing stage 3 of T1DM was 50 months in patients treated with teplizumab, compared to 25 months in those who received placebo. This means that in patients treated with teplizumab, stage 3 of T1DM occurred on average 2 years later than in placebo patients. Side effects in children aged 8 years and older were the same as in adults. There are no data on the use of teplizumab in pediatrics under 8 years of age. There are also no data on patients aged 65 years and older. In addition, the safe use of teplizumab was evaluated in the randomized controlled PROTECT study (NCT03875729) in 328 T1DM patients and showed that teplizumab can be classified as well tolerated. The "Known risks and side effects" section lists information about the possible side effects that may occur with teplizumab treatment.

DESCRIPTION OF THE COMPASSIONATE USE PROGRAM

To participate in this program, a minimum age of 8 years is required. In addition, your child's physician must detect at least two diabetes autoantibodies in your child's blood at two time points within the last 6 months prior to administering teplizumab. The reason for this is that almost all people in whom at least two diabetes autoantibodies are detected develop stage 3 T1DM later on. At the same time, your child's blood sugar levels must be such that your child has not yet reached stage 3 of the T1DM, but slightly elevated values (a so-called disturbed glucose tolerance) are already being measured.

Participation in the program is possible until:

- You and your child leave the program voluntarily
- The program ends.
- Teplizumab obtains marketing authorisation in Belgium and is therefore commercially available for patients in Belgium.
- Your child's physician determines that this treatment is no longer benefiting your child (for example, as a result of side effects).

It is expected that about 41 patients will participate throughout Belgium. This CUP is expected to be available while Sanofi Aventis seeks approval for teplizumab from the health authority. However, Sanofi Aventis reserves the right to terminate the CUP at any time.

Prior to treatment

If you agree to your child's participation in this program after reading this information and signing the consent form, the doctor will ask you or your child for your child's personal information. This data includes, but is not limited to, date of birth, gender, and when stage 2 T1DM was detected. This is followed by a comprehensive laboratory blood test, including a liver enzyme test, to ensure that your child's health condition is in favor of starting treatment with teplizumab. Your child's physician will inform you in detail about which specific blood values are considered and taken into account.

However, if nothing stands in the way of treatment on the basis of the examinations, other aspects are relevant and should be discussed with your child's doctor. Clarifying these points is crucial to ensure that teplizumab treatment is safe and effective for your child.

- **Infections:** In the case of an existing severe infection or chronic recurrent infection, the use of teplizumab is not recommended.
- **Vaccinations:** It is important to know that teplizumab can affect the efficacy of vaccines. Therefore, all age-appropriate vaccinations should be administered before starting treatment with teplizumab.
- **Other medication:** Tell the doctor about all medications your child is taking, including prescription and over-the-counter medicine, vitamins, and herbal supplements.

If applicable to your child:

- **Pregnancy:** Even if no data are available, teplizumab can cross the placenta and thus harm the unborn child. An existing pregnancy precludes treatment with teplizumab.
- **Breastfeeding:** If your child is breastfeeding or planning to do so, you should discuss the next steps with the treating doctor. The developmental and health-promoting effects of breastfeeding should be taken into account, but also the clinical necessity of teplizumab treatment for the mother.
A breastfeeding woman may interrupt breastfeeding during treatment, express breast milk and discard it. This measure may be continued for up to 20 days after teplizumab is administered to minimize the potential effects of the drug on the breastfed infant.

Administration and dosage

Teplizumab is given by a healthcare professional through a needle into a vein in your child's arm (intravenous infusion). Your child will receive the teplizumab infusion once a day for 14 days. Each infusion lasts about 30 minutes. For the first 5 days of treatment, the physician will give your child certain medications before the infusions. These medications can help relieve certain side effects of teplizumab treatment, such as fever, headache, muscle and joint pain, or nausea. These medications include:

- Anti-inflammatory, pain-relieving medications such as ibuprofen or paracetamol
- An antihistamine
- A remedy for nausea

Treatment with teplizumab is given once a day for 14 consecutive days with increasing doses, recommended as follows:

- Day 1: 65 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Day 2: 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Day 3: 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Day 4: 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Day 5 to 14: 1.030 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

Should a scheduled teplizumab infusion be missed, treatment will be continued on the next scheduled day and any remaining doses will be administered on subsequent days to

complete the 14-day treatment. Your child will not receive 2 infusions on the same day. If, during the course of therapy, your child's doctor has the impression that teplizumab is causing severe side effects, he/she may decide to stop the treatment with teplizumab and your child will be excluded from the program.

In general, no clinically meaningful differences in the pharmacokinetics (effect of the drug in the body) of teplizumab were observed, based on age (8 to 35 years), gender or ethnicity (e.g., Caucasian, Asians).

KNOWN RISKS AND SIDE EFFECTS

Treatment in a CUP is offered when the company and the treating physician believe that receiving the medication has more benefits than risks.

Nevertheless, as with all medications, adverse events and side effects can occur, about which we would like to inform you in detail. The most common side effects of teplizumab include:

- Rash
- Decrease in white blood cell counts
- Headache

Side effects can be mild or severe. In some cases, they can be long-lasting or permanent, and even life-threatening.

The following serious side effects of teplizumab have been observed in clinical trials:

Cytokine release syndrome (CRS): In studies, about 5% of patients treated with teplizumab suffered the so-called CRS, compared to 0.8% of those who received another preparation. CRS can manifest itself through fever, nausea, fatigue, headache, muscle pain and joint pain. Liver enzyme values, such as ALT, AST, and bilirubin levels can also increase. These symptoms usually appear during the first 5 days of teplizumab treatment. The treating doctor will do blood tests before starting treatment and during treatment with teplizumab to check your child's liver and complete blood count. If you have any questions about this or notice symptoms in your child during treatment, please talk to your child's doctor immediately.

Severe infections: Patients treated with teplizumab had a higher rate of severe bacterial and viral infections (3.5%) compared to the control group (2%). These infections include inflammation of the mucous membrane of the stomach and small intestine (gastroenteritis), bacterial inflammation of the connective tissue (cellulitis), inflammation of the lung tissue (pneumonia), abscesses and sepsis. If a severe infection develops, it should be treated and teplizumab therapy discontinued.

Lymphopenia (decrease in white blood cells): Teplizumab can cause a decrease in certain white blood cells called lymphocytes. In clinical trials, 78% of patients treated with teplizumab developed lymphopenia, compared to 11% of the control group. A decline in white blood cells is a serious but common side effect that can affect the body's ability to fight infection. A decrease in white blood cells may already occur after the first dose. The number of white blood cells usually begins to normalize after the fifth dose of teplizumab. In some patients, the decrease in lymphocytes can be longer and more severe. Regular monitoring of white blood cells is therefore recommended.

Hypersensitivity reactions: Acute hypersensitivity reactions such as serum sickness, swelling of the skin (angioedema), hives (urticaria), rash, vomiting and shortness of breath (bronchospasm) have been observed in patients treated with teplizumab. If severe hypersensitivity reactions occur, treatment with teplizumab must be discontinued immediately and immediate treatment of the symptoms initiated.

During and after treatment with teplizumab, the treating physician will evaluate your child for serious side effects as well as other side effects and treat your child if necessary. Your child's doctor may stop the teplizumab treatment temporarily or completely if your child develops liver problems, has a serious infection, or if your child's blood count remains altered.

It is important that you inform your child's physician of any changes in your child's health as soon as they occur, whether you believe they were caused by the medication or not.

Additional risks or side effects from blood sampling and infusion

The following side effects can occur when taking a blood sample: fainting, redness, pain, bruising, bleeding, infection, swelling and blood clots. If you realise your child is fainting, tell your child's doctor right away.

Basically, every infusion, i.e. puncturing the vein with a needle (cannula) and administering a liquid into the vein, carries a risk of certain side effects, such as: injury/irritation of the blood vessels and nerves, pain, swelling, redness, bleeding, bruising, embolism (blocking/narrowing of the blood vessel) due to air in the infusion system and infections due to inadequate hygiene measures.

Risks to an unborn baby or from breastfeeding

Teplizumab has not been studied in pregnant or breastfeeding women and can harm an unborn baby. Teplizumab is not given if your child is pregnant. It is not known whether teplizumab passes into breast milk and whether it can harm the baby. If your child is breastfeeding, consideration should be given to expressing and discarding breast milk during teplizumab treatment and for 20 days after teplizumab treatment. Please be sure that you and your child talk to the treating physician about this.

EXPECTED BENEFITS

According to the study data to date, teplizumab shows a positive effect on stage 2 T1DM (delay of clinically manifest stage 3 T1DM with typical symptoms). Since teplizumab is still being investigated in further studies, treatment success for this disease cannot be guaranteed.

ALTERNATIVE PROCEDURES OR TREATMENTS

Your child was selected by your child's treating physician to participate in this program because your child has not yet been able to be treated satisfactorily with the treatment options currently available in Belgium. If there are other treatment options for your child, you and your child can terminate your participation in this CUP at any time.

COSTS AND INSURANCE

During your participation in the CUP, you will receive the medicine teplizumab used for the treatment of your child free of charge. This will be provided to you or your treating physician by the program sponsor free of charge.

You are responsible for any other costs associated with the treatment, such as travel and accommodation costs of any kind.

You will not receive any compensation for your child's participation in this program.

If your child suffers a physical illness or injury as a result of the administration of or treatment with the medicine administered as part of the CUP, the program sponsor will reimburse you for the reasonable medical costs of treating that physical illness and/or injury, provided that the following conditions are met:

- The illness or injury is a direct result of participation in the program;
- The treatment was carried out according to the program plan;
- You and your child have followed the instructions of your child's treating physician and program staff; and
- The cost of treatment or part of the cost is not covered by any other health insurance, government health program, or other health care payers.

In addition, the program sponsor will not pay any compensation in connection with the CUP. In particular, the program sponsor will not make any payments or refunds for pre-

existing conditions, illnesses not related to the program, loss of wages, material damage, or inability to work, any disabilities or side effects.

If your child feels impaired in any way while participating in this CUP, it is your and your child's responsibility to refrain from any activity that could cause injury to your child, other persons or property (e.g., driving a vehicle, operating machinery, climbing a ladder) as a result of participating in this program.

If your child suffers an illness and/or injury related to the CUP, or if you have any questions about the program or your child's medical condition or treatment, please contact your child's treating physician.

The signing of this patient information and declaration of consent does not affect any other legal rights that may exist.

USE AND PROTECTION OF YOUR CHILD'S DATA

Your child's treating physician will provide your child's age in years, weight, and gender as part of the application for teplizumab treatment to the program sponsor. This information is required to verify that your child meets the inclusion criteria for the CUP and to comply with legal obligations to be accountable to each patient in the program, to verify the license to import teplizumab (if required), and to meet the requirements of the health authority.

In addition, in order to better understand the facts about patients diagnosed with type 1 stage 2 diabetes, the program sponsor wishes to collect certain information provided by the treating physician in anonymized form in connection with the application, including information about your child's medical and treatment history, which your child's treating physician routinely records as part of medical care. It is not possible to identify your child or you from this information provided to the program sponsor.

The name, address and other similar personal data of your child and you, which are collected and processed in connection with this information and declaration of consent, as well as in the context of medical treatment by the treating physician, remain exclusively with the treating physician and will not be passed on to the program sponsor.

The program sponsor may store, process and analyse the (anonymized) medical and scientific data collected for this program. This data may be shared for the purpose of scientific and medical research (e.g., with researchers to provide the public with access to program information, to share results with patients in the program or in publications). However, this data does not contain any information that would allow conclusions to be drawn about you and/or your child.

In accordance with Art 106 of the Royal Order of 25 April 2014, the program sponsor is obliged to document any suspected case of a serious side effect that has been notified to the program sponsor by the treating physician or brought to the sponsor's attention by other means, and to report it immediately to the competent authority. Furthermore, according to Art 106 of the Royal Order of 25 April 2014, the program sponsor is obliged to document and evaluate serious, but also non-serious, unexpected side effects reported to the sponsor by your child's treating physician and to report them to the competent authority as part of a safety report during and after the end of the program.

For this purpose, the program sponsor processes, for example, the following data, which has been communicated to the sponsor by your child's treating physician: adverse event that has occurred with a medicinal product or medical device, current treatment, illnesses, their course and outcome, information on pregnancy/conception/breastfeeding, information about your child as a patient in the form of age and gender as well as a patient identification number. As a rule, this data does not contain complete information about your child, but is collected exclusively in pseudonymized form. Pseudonymized means that no information that can be used to directly identify your child (e.g., name, contact information, date of birth, etc.) is utilized, only a number and/or letter code and that the program sponsor cannot identify your child with the information the sponsor receives from your child's doctor. However, the principles of data protection law also apply to pseudonymized data.

RESPONSIBILITIES / PROGRAM PARTICIPATION

If your child participates in this program, it is necessary for you and your child to adhere to the following rules. Otherwise, participation is not possible.

- Provide truthful information about your child's health to your child's treating physician.
- Inform the doctor or staff before discontinuing or modifying your child's treatment or starting a new treatment.
- You and your child should come to the clinic on the scheduled appointments and have any necessary tests or procedures done as scheduled. You and your child will be asked by the doctor throughout the program about any medical or physical events that may occur during the treatment with teplizumab. You and your child should tell the doctor or nurse as soon as possible about any potential side effects or health problems, even if you don't think they're caused by teplizumab. You and your child will also be asked about any other medications or treatments your child

may have received. You and your child should inform the treating physician before your child takes any medication other than teplizumab. If your child is ill or injured, you should contact the treating physician immediately or seek appropriate treatment in an emergency.

TERMINATION OF THE PROGRAM

You and your child may terminate participation in this program at any time of your own volition. If you and your child want to stop taking teplizumab, please tell your child's doctor immediately. The treating physician will discuss possible other treatment options with you, if available.

There may be circumstances in which your child's treating physician decides that you and your child can no longer participate in the CUP, even if this is not your wish. This can happen, for example, if you and your child do not agree to the examinations and do not follow the doctor's program instructions.

DECLARATION OF CONSENT OF LEGAL GUARDIAN – PARTICIPATION

I declare that I have read and understood all of the above information about the Compassionate Use Program (CUP) for teplizumab for patients with type 1 diabetes (stage 2), including information about the **conditions of my child's participation** and the associated data processing. I further declare that I will **allow my child to participate in this program voluntarily**.

I confirm that all information about my child's participation in this program has been explained to me, including the reasons for conducting this program, the organization of the program, various aspects and possible risks of treatment with teplizumab, and all tests and procedures (if applicable) that will be part of this program.

I understand that my child's treating physician may provide me with additional important health information related to my child's participation in this program or information that may affect my willingness to continue the program.

I understand that I may terminate my child's participation in this program at any time for any reason and that my termination will not affect further personal health care, including treatment of my child's illness and prescribed medications.

I understand that the physician supervising my child's treatment with teplizumab under this program may inform the other treating physicians of my child's participation in this program and provide them with relevant medical information if necessary for my child's health and safety during the program and if I consent to this. In this respect, I release my child's treating physician from his/her legal duty of confidentiality.

If I consent to my child's treating physician sharing the relevant medical information with the other physicians for this program, I **voluntarily** provide the names and contact information of those other physicians below:

Name of the physician: _____

Tel. no. of physician: _____

Address of physician: _____

By signing, I confirm that I have read and understood the information and declaration of consent regarding the participation of my minor child and that I agree to the terms and conditions and that I allow my child to participate in this program voluntarily. I am aware that I will receive a copy of this declaration from my child's treating physician.

Name of child (capital letters): _____

Name of the first parent/legal guardian (capital letters):

Relation to child: _____

Date, Signature: _____

- I have sole custody/legal representative (please enclose proof) (please only tick if applicable)

Name of the second parent/legal guardian (capital letters):

Relation to child: _____

Date, Signature: _____

DECLARATION OF CONSENT – DATA PROTECTION

In order to better understand the facts about patients diagnosed with type 1 diabetes (stage 2), the program sponsor would like to collect certain information about your child, which is provided by your child's treating physician in anonymized form in connection with the application, including information about the medical and treatment history that your child's treating physician routinely records as part of medical care. It is not possible to identify your child from this data provided to the program sponsor.

In accordance with Art 106 of the Royal Order of 25 April 2014, the program sponsor is obliged to document any suspected case of a serious side effect that has been notified to the sponsor by your child's treating physician or brought to the sponsor's attention by other means, and to report it immediately to the competent authority. Furthermore, according to Art 106 of the Royal Order of 25 April 2014, the program sponsor is obliged to document and evaluate serious and non-serious unexpected side effects reported to the sponsor by your child's treating physician and to submit them to the competent authority as part of a safety report during and after the end of the program.

For this purpose, the program sponsor processes the data provided by your child's treating physician: such as an adverse event that has occurred with a drug or medical device, current treatment, illnesses, their course and outcome, information about pregnancy/conception/breastfeeding, information about your child as a patient in the form of age and gender, and a patient identification number. As a rule, this data does not contain complete information about the person, but is collected exclusively in pseudonymized form. Pseudonymized means that no information that can be used to directly identify your child (e.g., name, contact information, date of birth, etc.) is utilized, only a number and/or letter code and that the program sponsor cannot identify your child with the information the sponsor receives from your child's doctor. However, the principles of data protection law also apply to pseudonymized data.

For this purpose, with your signature, you **also give your consent** for your child's treating physician to pass on pseudonymized data of your child in connection with the occurrence of adverse events to the program sponsor Sanofi Aventis so that it can meet its obligations under Art 106 of the Royal Order of 25 April 2014. This means that the program sponsor documents this data received for the purpose of fulfilling the drug safety regulations incumbent on it and forwards it to the competent authorities.

You can **revoke** your additional **consent** at any time **with effect for the future**. Please note, however, that the revocation of your additional consent does not preclude the further processing of the pseudonymized data of your child as described due to legal obligations of the program sponsor.

Furthermore, you are entitled to request the correction of incorrect data and, under the legal requirements, deletion, blocking or restriction of processing as well as the transfer of your child's data. In addition, you have the right to object to data processing in accordance with the legal requirements.

You have the right to lodge a complaint with a supervisory authority at any time.

However, the program sponsor may not be able to respond meaningfully to any data protection concerns you may have to the program sponsor due to the anonymization or pseudonymization of the data described above and the associated non-attribution to your child.

In accordance with § 4 of Art 106 of the Royal Order of 25 April 2014, the program sponsor must ensure that the essential documents of the compassionate use program are retained for at least ten years after the end of the program; other regulations on the storage of medical documents remain unaffected.

I have read and understood the above information about the processing of my child's pseudonymized data. I declare that I agree to the pseudonymized disclosure of suspected cases of side effects by the responsible physician to the program sponsor so that the latter can comply with its legal obligations under Art 106 of the Royal Order of 25 April 2014.

I agree that my child's personal data, including sensitive personal data, can be collected, used, and archived for purposes of carrying out the program as described in this ICF.

I understand that my child's personal data, including sensitive personal data, can be transferred to and shared with other companies (Clinigen) both within and outside of the European Economic Area (EEA), including to countries that may not have the same level of data protection as the EEA.

This consent is valid unless I change my mind and provide a written notice to the treating physician.

Name of the first parent/legal guardian (capital letters):

Relation to child: _____

Date, Signature: _____

- I have sole custody/legal representative (please enclose proof) (please only tick if applicable)

Name of the second parent/legal guardian (capital letters):

Relation to child: _____

Date, Signature: _____