

Consentement parental pour recevoir un traitement (vamorolone) dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel d'un médicament non approuvé

Titre : Protocole d'usage compassionnel pour des garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ayant terminé le protocole de l'étude VBP15-004

Médecin traitant :

Nom du promoteur : ReveraGen BioPharma

Introduction

Nous proposons à votre fils de continuer de bénéficier d'un traitement à base de vamorolone, médicament qui n'a pas été approuvé par les autorités de réglementation. Ce formulaire a été conçu pour vous fournir des éléments auxquels vous devez réfléchir avant de décider si vous souhaitez ou non que votre fils continue de suivre ce traitement. **Cette décision relève exclusivement de votre choix. Si vous décidez de continuer le traitement pour votre fils, vous pourrez changer d'avis ultérieurement et arrêter le traitement.** La décision de continuer ou non ce traitement ne nuira pas aux soins dont bénéficie votre fils. Si vous décidez de ne pas participer à ce programme d'usage compassionnel, votre médecin continuera de prendre soin de votre fils de la même manière.

Avant de prendre votre décision :

- Lisez attentivement ce formulaire ou demandez à vous le faire lire ;
- Écoutez les explications données par le médecin traitant ou le personnel responsable du programme, concernant le traitement ;
- Posez des questions sur tout ce qui ne vous paraît pas clair.

Vous pouvez garder un exemplaire de ce formulaire de consentement. Prenez tout votre temps pour réfléchir avant de prendre votre décision. Il est possible que vous souhaitiez en parler avec votre famille et vos proches. Signez ce formulaire de consentement uniquement si vous avez pu poser toutes les questions qui vous préoccupent et que vous avez obtenu des réponses qui ont du sens pour vous. En signant ce formulaire, vous ne renoncez à aucun des droits reconnus par la loi.

Il est important de savoir que la participation à ce programme d'usage compassionnel exclut la possibilité de participer à d'autres études. Le médecin qui vous recevra discutera de l'admissibilité de votre fils à d'autres essais cliniques avant que vous ne preniez de décision quant à la participation de votre fils à ce programme d'usage compassionnel.

Quel est l'objectif de ce traitement ?

Votre médecin traitera votre fils avec de la vamorolone. La vamorolone n'a pas été approuvée par les autorités de réglementation pour un usage chez l'humain. Votre fils a été traité avec de la vamorolone dans le cadre d'une étude de recherche menée auprès d'enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), étude qui touche à sa fin. Le programme qui vous est aujourd'hui proposé prévoit de continuer à avoir accès à un traitement à base de vamorolone, si vous et le médecin de votre enfant souhaitez que votre fils continue de recevoir de la vamorolone.

Que devrai-je faire ?

- De la vamorolone continuera de vous être fournie par le médecin traitant de votre fils, dont le nom figure sur ce formulaire de consentement. Le traitement vous sera expédié chez vous ou remis en main propre à l'occasion d'une consultation.
- Votre médecin traitant vous recommandera les mêmes consultations, analyses de sang et d'urine et procédures de suivi et de contrôle que dans le cadre d'une prise en charge standard d'un enfant atteint de DMD traité avec des stéroïdes.
- Votre médecin traitant devra collecter, documenter et signaler au fournisseur du médicament (ReveraGen) tout problème de sécurité ou tout événement qui pourrait affecter votre fils pendant son traitement à base de vamorolone. Vous devrez respecter le plan d'administration recommandé pour la prise du traitement et vous plier aux procédures standards en matière de suivi et de contrôle, en suivant les recommandations de votre médecin traitant.
- Tout problème de sécurité éventuel devra obligatoirement être signalé au médecin traitant de votre fils (dont le nom figure sur ce formulaire de consentement) soit par vous directement, soit par un autre membre de votre famille, soit par un autre médecin ou prestataire de soins (par exemple, une personne travaillant dans le service des urgences d'un hôpital).
- Vous recevrez une carte indiquant que votre fils est exposé à un risque de crise d'insuffisance surrénalienne aiguë en cas de maladie grave ou d'intervention chirurgicale.

Qui aura accès aux informations concernant ce traitement ?

Si vous décidez de continuer ce traitement, des informations sur la vamorolone seront communiquées à vos médecins, au fabricant du médicament et aux autorités de réglementation. Vous ne percevrez aucune rémunération si vos informations sont utilisées pour concevoir un nouveau produit. Si vous décidez d'arrêter le traitement, les informations déjà collectées pourront toujours être utilisées pour ce programme.

Quels sont les risques ou désagréments potentiels ?

Il est possible que votre fils ressente des effets secondaires ou un inconfort pendant son traitement à base de vamorolone. Le fait de consulter votre médecin, comme cela est recommandé, permettra un suivi attentif de votre enfant. En cas d'apparition d'effets secondaires, contactez votre médecin traitant **[nom du contact dans le centre participant]** à ces coordonnées **[coordonnées de contact]**. Il s'efforcera alors d'atténuer, voire d'éliminer ces effets secondaires. Les effets secondaires susceptibles d'affecter votre enfant sont énumérés ci-dessous. D'autres effets secondaires, inconnus à ce jour, ne sont pas exclus.

Risques liés à la prise de vamorolone

INHIBITION DE LA FONCTION SURRÉNALIENNE

Après administration de vamorolone pendant 24 semaines dans le cadre de l'étude VBP15-003, une inhibition de la fonction surrénalienne a été constatée avec les 2 plus fortes doses de vamorolone : une inhibition de la fonction surrénalienne a été observée chez 5 enfants sur 12 (42 %) dans le groupe d'enfants traités à raison de 2,0 mg/kg/jour et chez 8 enfants sur 9 (89 %) parmi ceux traités à raison de 6,0 mg/kg/jour. Cet effet a uniquement été constaté dans les analyses de sang (diminution des taux de cortisol) et n'a entraîné aucun symptôme. L'inhibition de la fonction surrénalienne résulte d'une diminution du fonctionnement des glandes surrénales. Les glandes surrénales produisent des hormones dans le corps. Il est fréquent que les enfants atteints d'inhibition de la fonction surrénalienne ne présentent aucun symptôme, ou uniquement des symptômes non spécifiques. Les signes et symptômes d'une insuffisance surrénalienne peuvent comprendre :

- Fatigue / épuisement
- Nausées / vomissements
- Douleur abdominale / douleur à l'estomac
- Douleurs musculaires
- Faiblesse musculaire
- Vertiges
- Pensée confuse, difficulté à penser clairement
- Troubles de la croissance
- Perte de poids
- Modifications du comportement

Une inhibition de la fonction surrénalienne peut également être observée chez les personnes qui prennent ou ont récemment arrêté de prendre des stéroïdes traditionnels (prednisone, déflazacort). Certains de ces signes et symptômes sont également observés chez des personnes atteintes de DMD mais qui n'ont pourtant aucun problème surrénalien. Les enfants atteints d'inhibition de la fonction surrénalienne ont un risque de tomber très malades. Cela se produit rarement, mais on parle alors de crise d'insuffisance surrénalienne aiguë. La crise d'insuffisance surrénalienne aiguë peut être associée à une hypotension artérielle et/ou à une hypoglycémie. Elle se produit le plus souvent lorsqu'un enfant atteint d'insuffisance surrénalienne non diagnostiquée est exposé à un stress physique, tel qu'une maladie, une intervention chirurgicale ou une lésion/blessure. Aucun des volontaires sains adultes ayant pris de la vamorolone dans le cadre des essais cliniques de l'étude VBP15-001 n'a fait de crise d'insuffisance surrénalienne aiguë. Aucun des sujets ayant participé aux études VBP15-002 et VBP15-003 n'a fait de crise surrénalienne aiguë. La crise d'insuffisance surrénalienne aiguë peut être évitée par l'administration d'un traitement stéroïdien substitutif, sous forme de « doses de stress », durant l'épisode de stress aigu. Si votre fils présente l'un des symptômes énoncés ci-dessus, son médecin traitant doit en être averti. Vous pourrez alors être orientés vers un endocrinologue pour tester la fonction surrénalienne de votre enfant et éventuellement lui prescrire un traitement stéroïdien substitutif. Par ailleurs, si votre fils doit subir une intervention chirurgicale, s'il se blesse gravement ou s'il tombe malade pendant sa participation à ce programme, vous devrez immédiatement en informer le médecin traitant de votre fils, afin d'obtenir ses conseils pour réduire le risque de survenue d'effets indésirables liés à une potentielle insuffisance surrénalienne.

ÉLÉVATION DES ENZYMES HÉPATIQUES

Dans une étude antérieure portant sur l'administration de vamorolone chez des volontaires adultes sains, un adulte du groupe à qui était administrée la dose la plus élevée (20 mg/kg/jour) a présenté une élévation passagère des enzymes hépatiques, ce qui peut être le signe d'une potentielle atteinte du foie. La vamorolone est donc aussi associée à un risque d'élévation des taux d'enzymes hépatiques et d'atteinte du foie. Les tests sanguins les plus courants pour dépister les problèmes au niveau du foie sont les tests évaluant les enzymes ASAT et ALAT. Cependant, chez les patients atteints de DMD, les taux de ces enzymes sont déjà élevés en raison des lésions musculaires ; ces enzymes ne peuvent donc pas être utilisées pour évaluer les éventuels problèmes d'atteinte du foie chez les patients souffrant de DMD. Par conséquent, dans les études VBP15-002 et VBP15-003 sur la vamorolone menées auprès de garçons atteints de DMD, la surveillance des atteintes potentielles du foie a été effectuée en contrôlant d'autres enzymes du foie, dont les taux ne sont pas élevés en cas de DMD. Les résultats de ces études sont rassurants. Néanmoins, si les analyses médicales de votre enfant indiquent des taux anormaux d'enzymes hépatiques, cela devra être signalé au médecin traitant de votre enfant.

PRISE DE POIDS

Entre le début de l'étude VBP15-002 et la fin de l'étude VBP15-003, une augmentation plus importante de l'IMC (indice de masse corporelle) a été observée chez les garçons du groupe traité avec la plus forte dose de vamorolone (6,0 mg/kg/jour) comparativement aux garçons traités avec de plus faibles doses. Cette augmentation de l'IMC a été similaire à celle observée chez les garçons ayant pris de la prednisone sur une durée identique. Il est possible que de nouvelles informations concernant les risques associés au traitement pour les garçons atteints de DMD, obtenues à partir des études VBP15-002 et VBP15-003, soient disponibles au moment de l'inclusion de votre fils dans ce programme. Ces informations devront être abordées avec le médecin traitant de votre fils. D'autres risques potentiellement associés à l'administration du traitement chez des garçons atteints de DMD ne sont pas connus à ce jour, notamment les effets potentiels sur le développement à long terme et sur le système reproducteur.

RISQUE DE PERTE DE CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES

La confidentialité de tous les dossiers sera protégée conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD). Tout effet indésirable signalé durant la période de traitement de votre

fil à base de vamorolone sera enregistré dans une base de données sécurisée, à des fins d'analyse. Votre fils sera identifié uniquement par un numéro de référence dans le programme, afin de protéger sa confidentialité. Néanmoins, bien qu'il soit peu probable, le risque de perte de confidentialité des données ne peut être totalement exclu.

Chez vous, veillez à conserver les médicaments hors de la portée des enfants ou de toute autre personne qui ne serait pas en mesure de lire ou de comprendre l'étiquette. Ne laissez personne d'autre que votre fils prendre le traitement.

Il est possible que les médecins découvrent de nouveaux éléments, pendant le traitement de votre fils, concernant les risques associés au traitement. Si cela arrive, vous en serez informés. Vous pourrez alors décider de continuer ou d'interrompre sa participation à ce programme. Si vous choisissez de continuer le traitement, il pourra alors vous être demandé de signer un nouveau formulaire de consentement, incluant ces nouveaux éléments d'information.

Pendant toute la durée de ce programme, évitez les médicaments suivants et, si quelqu'un vous conseille des médicaments ou traitements de ce type, consultez le médecin traitant avant de commencer à les donner à votre enfant :

- o Vaccins vivants ;
- o Médicaments appartenant au groupe appelé « antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes » (par ex. : spironolactone et éplérénone) ;
- o Corticostéroïdes systémiques chroniques (hors « doses de stress » éventuellement nécessaires) ;
- o Autres médicaments immunosuppresseurs.

Si vous n'êtes pas certain(e) de pouvoir donner à votre enfant, pendant sa période de traitement à base de vamorolone, un traitement qui lui a été prescrit, contactez le médecin traitant.

Tirerons-nous un bénéfice direct de ce traitement ?

La vamorolone n'a pas été approuvée par les autorités de réglementation, car nous ne disposons pas de suffisamment de données pour garantir son innocuité et son efficacité chez les garçons atteints de DMD. Selon les informations déjà obtenues, la vamorolone pourrait constituer une bonne option de traitement, mais nous n'en sommes pas certains. Il se peut que ce traitement soit bénéfique pour votre

fil, ou pas, ou bien qu'il aggrave son état. Parlez bien de tous les aspects liés au bénéfice du traitement avec le médecin traitant, afin de vous assurer de faire le bon choix pour votre fils.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES POTENTIELS ?

Il se peut que le traitement retarde le déclin de la fonction musculaire de votre fils, comparativement à des garçons atteints de DMD qui ne sont pas traités avec des stéroïdes et/ou il se peut que votre fils ressente moins d'effets secondaires que les garçons atteints de DMD traités avec d'autres types de stéroïdes. Globalement, dans l'étude VBP15-003, une amélioration a été observée chez les garçons traités à raison de 2,0 mg/kg/jour et de 6,0 mg/kg/jour, lors de certaines évaluations fonctionnelles réalisées dans le cadre de l'étude, telles que le test de vitesse pour se lever, le test de vitesse de course/marche sur 10 mètres et l'épreuve de marche de 6 minutes. Les résultats des tests sanguins suggèrent qu'il se peut également que la vamorolone permette une meilleure stabilisation de la glycémie et du métabolisme osseux que la prednisone. Sur la base de ces données, il est possible qu'en participant à ce programme, votre enfant connaisse une amélioration plus importante de son état que s'il ne prenait aucun stéroïde ou s'il prenait de la prednisone. Néanmoins, nous ne savons pas si le fait de prendre de la vamorolone pendant plus de 24 semaines peut améliorer davantage la force musculaire et/ou la fonction musculaire. Il est donc également possible qu'il ne retire aucun bénéfice personnel supplémentaire du fait de sa participation à ce programme. Il n'en reste pas moins que d'autres enfants pourraient tirer un bénéfice des informations obtenues par les médecins au cours du traitement de votre fils.

Aurons-nous une contrepartie pour le temps et les efforts investis ?

Aucune rémunération ne vous sera accordée pour la prise de ce traitement.

Quelles sont nos autres options ?

Si vous décidez de ne pas suivre ce traitement, d'autres options s'offrent à vous. Votre médecin pourra prescrire de la prednisone ou du déflazacort, ou bien aucun traitement.

Sachez néanmoins que si votre fils prend ce traitement, il est possible qu'il ne puisse pas participer à des études de recherche, si ces études excluent les personnes ayant pris certains traitements spécifiques.

Pensez à aborder cette question avec le médecin traitant de votre fils. Vous avez également la possibilité

de chercher d'autres programmes de recherche envisageables, en consultant des sites Internet tels que clinicaltrials.gov et ResearchMatch.org.

Comment seront protégées les données à caractère personnel collectées dans le cadre de ce programme ?

Le centre d'investigation auquel vous êtes rattachés préservera la confidentialité des données obtenues dans le cadre de ce programme, dans toute la mesure exigée par la loi. Autant que possible, c'est un numéro, plutôt que son nom, qui sera utilisé pour identifier votre enfant dans les dossiers destinés au fabricant du médicament ou aux autorités de réglementation. Si nous présentons ou publions des informations concernant le traitement, nous ne ferons apparaître ni son nom ni aucune autre donnée d'identification.

Dossier médical

Des copies du formulaire de consentement que vous signerez seront incluses dans le dossier médical de votre fils.

Certaines informations liées au traitement de votre fils pourront être utiles à son médecin, aux fins de sa prise en charge, par exemple les résultats des examens ou des procédures. Ces résultats seront intégrés au dossier médical de votre fils. Toute personne ayant accès aux dossiers médicaux de votre fils aura accès à toutes les informations qui y seront intégrées. La confidentialité des données qui figurent dans le dossier médical de votre fils est protégée par la loi.

Si vous décidez de continuer le traitement, il est important que les autres prestataires de soins qui s'occupent de votre fils en soient informés. Il est essentiel que tout médecin amené à s'occuper de votre fils soit informé du fait qu'il prend un traitement dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, et que tout problème de sécurité soit communiqué au médecin traitant chargé de prescrire la vamorolone pour votre fils.

Coûts

Tous les aspects de la prise en charge de votre fils, notamment les consultations, les analyses d'urine ou de sang et autres procédures, se dérouleront comme dans le cadre d'une prise en charge clinique standard. ReveraGen fournira gratuitement la vamorolone pendant toute la durée du programme d'usage compassionnel. ReveraGen vous remboursera vos frais de déplacement, d'hébergement et de

repas et autres frais directs liés aux consultations cliniques, conformément aux directives de ReveraGen en matière de remboursement.

Arrêt du traitement

Vous avez le droit de décider d'arrêter le traitement à tout moment, sans que cela n'entraîne de pénalité.

Votre fils peut présenter des effets secondaires graves s'il arrête brusquement de prendre le médicament à l'étude, étant donné que celui-ci doit être diminué progressivement. Pour la sécurité de votre fils, avertissez-en son médecin traitant et suivez ses conseils quant à la manière d'arrêter le traitement.

Le médecin traitant aura également le droit d'arrêter le traitement de votre fils, sans votre consentement, pour une quelconque raison, notamment s'il estime qu'il n'est plus dans l'intérêt de votre fils de prendre le traitement, ou dans l'éventualité où vous vous opposeriez à un changement ultérieur du plan de traitement.

COMMENT L'ANONYMAT SERA-T-IL PRÉSERVÉ ?

Les données obtenues dans le cadre de ce programme resteront confidentielles. Les dossiers cliniques seront conservés au moins aussi longtemps que l'imposent la législation locale, les exigences institutionnelles ou les autorités de réglementation compétentes (selon la durée la plus longue).

Les entités énumérées ci-dessous pourront être amenées à consulter les dossiers médicaux (y compris, dans de rares cas, les données d'identification de votre fils) afin de vérifier que la prise en charge clinique est réalisée correctement, que nous respectons la législation et que nous protégeons correctement les enfants dans le cadre de ce programme : autorités de réglementation, notamment la US Food and Drug Administration (FDA), l'Agence européenne des médicaments (EMA), la MHRA, les National Institutes of Health (NIH), ainsi que l'organisme de soins où votre fils est traité.

Coordonnées de contact

Vous pouvez contacter [personne(s) à contacter dans l'équipe responsable du traitement] au [numéro(s) de téléphone] :

- si vous avez des questions à poser concernant la vamorolone ;
- si vous avez le sentiment que votre fils a subi un préjudice en lien avec le traitement ou qu'il réagit mal à la vamorolone ; ou
- si vous avez des questions, des inquiétudes ou des réclamations concernant le traitement de votre fils.

CONSENTEMENT VOLONTAIRE :

Les informations qui précèdent m'ont été expliquées, et j'ai obtenu des réponses à toutes mes questions.

Je comprends que je suis encouragé(e) à poser des questions à tout moment et que j'obtiendrai systématiquement une réponse de la part d'une personne qualifiée ou bien du ou des médecins traitants désignés sur la première page de ce formulaire de consentement, pour toutes les questions que je pourrais poser à l'avenir, en appelant au(x) numéro(s) de téléphone indiqué(s). Je comprends que je pourrai systématiquement exiger que ce soit le médecin traitant qui réponde à mes questions, inquiétudes ou réclamations.

Je comprends que je suis autorisé(e) à accéder aux informations contenues dans les dossiers médicaux de mon fils. En signant ce formulaire, je consens à ce que mon fils reçoive de la vamorolone dans le cadre du programme d'usage compassionnel et je donne mon autorisation pour que, le cas échéant, les effets indésirables et les effets indésirables graves soient communiqués au fabricant du médicament.

Nom du sujet (de l'enfant) (EN LETTRES MAJUSCULES)

Je comprends, étant donné que l'enfant désigné ci-dessus a moins de 16 ans, qu'il n'est pas autorisé à participer à ce programme d'usage compassionnel sans mon consentement. Par conséquent, en signant ce formulaire, je donne mon consentement pour sa participation. Je comprends les bénéfices et les risques. Je sais que je peux décider à tout moment de mettre fin à la participation de mon fils à ce programme, auquel cas mon fils continuera de bénéficier d'une prise en charge médicale classique. En signant ce formulaire de consentement éclairé, je ne renonce à aucun des droits reconnus à mon fils par la loi. Une copie de ce formulaire de consentement me sera remise.

Nom du parent ou du tuteur légal (EN LETTRES MAJUSCULES)

Lien avec le sujet (l'enfant)

Signature du parent ou du tuteur légal

Date

ATTESTATION DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ :

Je certifie avoir expliqué la nature et l'objectif de ce programme d'usage compassionnel à la ou aux personnes nommées ci-dessus et avoir discuté des bénéfices et risques potentiels du traitement. Nous avons répondu à toutes les questions posées par cette ou ces personnes concernant le traitement et le suivi, et nous serons toujours disponibles pour répondre à toutes les autres questions qu'elle ou elles pourraient poser à l'avenir.

Nom de la personne ayant obtenu le consentement (EN LETTRES MAJUSCULES)

Fonction

Signature de la personne ayant obtenu le consentement

Date

FORMULAIRE D'INFORMATION ET D'ASSENTIMENT

Titre du protocole : Protocole ouvert d'accès étendu pour les garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne qui terminent le protocole de l'étude VBP15-004

Médecin traitant :

Nom du promoteur : ReveraGen BioPharma

INTRODUCTION :

Tu as pris du vamorolone, un nouveau médicament contre la dystrophie musculaire de Duchenne, dans le cadre d'une étude de recherche visant à déterminer si le vamorolone fonctionne et s'il est sans danger. Cette étude de recherche touche à sa fin. Dans le cadre de ce programme, tu pourras continuer à recevoir du vamorolone si toi et tes parents/tuteurs ainsi que ton médecin pensent que c'est le mieux pour toi.

Tout d'abord, nous demanderons la permission à tes parents. Si tes parents ne sont pas d'accord, tu ne pourras pas prendre de vamorolone. S'ils sont d'accord, prendre ou non du vamorolone relèvera exclusivement de ton choix. Si tu décides de prendre ce traitement, tu pourras changer d'avis plus tard et arrêter le traitement. Si tu décides de ne pas participer à ce programme, ton médecin continuera de s'occuper de toi de la même manière.

Avant de prendre ta décision :

- Lis attentivement ce formulaire ou demande à quelqu'un de te le lire
- Écoute les explications données par le médecin traitant ou le personnel responsable du programme, concernant le traitement
- Pose des questions sur tout ce qui ne te paraît pas clair
- Si tes parents et toi êtes d'accord, le médecin vérifiera que ton état de santé est assez bon pour continuer à prendre du vamorolone.

Si tu es d'accord, le vamorolone sera fourni à ton médecin, dont le nom est indiqué sur ce formulaire d'assentiment. Tu récupèreras le médicament lors de tes visites, ou il sera envoyé chez toi. Tu devras prendre le médicament tous les jours, exactement comme te le demandera ton médecin ; tu devras aussi avertir tes parents et ton médecin si tu ne te sens pas bien, et ce, à n'importe quel moment. Tu devras te

rendre aux visites chez le médecin aux moments où on te le demande, pour que le médecin puisse vérifier comment tu te sens. Ton médecin programmera tes visites médicales, tes analyses de sang et les procédures/tests médicales/aux comme il le ferait pour n'importe quel enfant atteint de DMD qui est traité avec des stéroïdes.

Est-ce que le vamorolone va m'aider ?

Ce médicament pourrait faire que tu te sentes mieux, ou pas, ou que ton état de santé s'améliore, ou pas. Ton état de santé pourrait un peu s'améliorer, ou bien il pourrait rester inchangé, ou encore il pourrait empirer. Ton médecin pourrait décider de recommander un autre traitement, ou aucun traitement.

Certaines parties du traitement pourraient-elles me faire mal ou me faire peur ?

La plupart des médicaments peuvent parfois causer des problèmes de santé, appelés effets secondaires. La majorité des effets secondaires peuvent être soignés, et les médecins qui s'occuperont de toi en discuteront avec toi. Tes parents ont reçu la liste complète des possibles effets secondaires que l'on connaît déjà, mais il peut y avoir d'autres effets secondaires, que nous ne connaissons pas encore, comme : avoir mal à l'estomac, vomir, transpirer, avoir des vertiges, avoir l'impression que ton cœur bat très fort ou très vite ou avoir le visage qui devient rouge ou qui semble chaud. C'est pourquoi il est important, si tu ne te sens pas bien, de nous en avertir, nous, tes parents et les médecins.

Si quelque chose se passe mal, ton médecin sera là pour prendre soin de toi.

Quels sont mes choix si je dis non ?

Si tes parents sont d'accord, tu peux prendre du vamorolone si tu le souhaites. Tu n'y es pas obligé ; c'est à toi de décider. Personne ne se fâchera contre toi si tu ne veux pas prendre ce médicament. Le médecin responsable de l'étude en discutera avec toi et tes parents et il vous expliquera quels autres médicaments pourraient être disponibles pour toi.

Si tu décides maintenant de prendre du vamorolone, mais que tu changes d'avis plus tard, il n'y aura aucun problème non plus. Tu devras alors juste le dire au médecin ou à l'équipe qui s'occupera de toi pendant le programme, dès que tu auras changé d'avis. Personne ne se fâchera contre toi si tu changes d'avis. Ton médecin pourrait recommander un autre traitement, ou aucun traitement.

Qui pourra consulter des informations sur moi ?

Les informations te concernant seront conservées en toute sécurité et confidentialité. Si tu ressens des effets secondaires, ton médecin les signalera et les personnes qui font des recherches sur le vamorolone pourront consulter ces informations. Cependant, ton nom ne sera pas indiqué et les chercheurs ne pourront pas le voir. Personne ne dira à tes amis ou à quelqu'un d'autre si tu décides de prendre du vamorolone ou non.

Serai-je payé pour participer à ce programme ?

Tu ne seras pas payé pour prendre du vamorolone dans le cadre de ce programme.

Il est possible que tes parents/tuteurs et toi receviez de l'argent pour couvrir les frais de déplacement et les frais liés aux rendez-vous médicaux.

Que dois-je faire si j'ai des questions ?

Tu peux poser toutes les questions que tu veux concernant cette étude.

Et si j'ai des questions, mais plus tard ?

Si, plus tard, tu as des questions auxquelles tu n'as pas pensé maintenant, concernant cette étude, tu pourras appeler ou demander à tes parents/tuteurs d'appeler _____ le _____.

Une copie de ce formulaire te sera donnée ; il faudra la conserver.

EST-CE QUE TU AIMERAIS PARTICIPER À CE PROGRAMME ?

Oui, je vais prendre du vamorolone dans le cadre de ce programme.

Nom de l'enfant

Signature (s'il y a lieu)

Date

Assentiment obtenu verbalement

J'ai discuté avec l'enfant de cette étude de recherche, en employant un langage compréhensible et adapté. Je pense l'avoir entièrement informé de la nature de l'étude, ainsi que de ses risques et bénéfices potentiels. J'estime que l'enfant a compris ces explications, ainsi que la notion d'assentiment à la participation.

Personne ayant obtenu l'assentiment Signature

Date

Ouderlijke toestemming voor het krijgen van een behandeling (Vamorolone) in een programma voor het gebruik van een niet-goedgekeurd geneesmiddel in schrijnende gevallen (compassionate use programma)

Titel: Compassionate Use protocol voor jongens met Duchenne spierdystrofie die het protocol VBP15-004 volgen

Behandelende arts:

Naam van de sponsor: ReveraGen BioPharma

Inleiding

Uw zoon krijgt een doorlopende behandeling aangeboden met vamorolone, een medicijn dat nog niet is goedgekeurd door de regelgevende instanties. Dit formulier is bedoeld om u te informeren over elementen waarover u moet nadenken voordat u beslist of u al dan niet wilt dat uw zoon deze behandeling blijft volgen. **De keuze is volledig aan u. Als u besluit om uw zoon deze behandeling te laten volgen, kunt u zich later altijd bedenken en de behandeling stopzetten.** De beslissing om deze behandeling te volgen, heeft geen invloed op de zorg die uw zoon krijgt. Als u besluit om niet deel te nemen aan dit compassionate use programma, zal uw arts uw zoon met dezelfde zorg blijven behandelen.

Voordat u een beslissing neemt:

- Lees dit formulier aandachtig door of laat het voorlezen.
- Laat de behandelende arts of het personeel van het programma de behandeling aan u uitleggen.
- Stel vragen over alles wat niet duidelijk is

U kunt een exemplaar van dit toestemmingsformulier meenemen om te bewaren. Neem gerust de tijd om erover na te denken of u uw zoon wilt laten deelnemen. Misschien wilt u uw beslissing met familie of vrienden bespreken. Onderteken dit toestemmingsformulier niet voordat u de kans hebt gehad om alle vragen te stellen die voor u noodzakelijk zijn en antwoorden hebt gekregen waarmee u verder kunt. Door dit formulier te ondertekenen, geeft u geen enkel wettelijk recht op.

Het is belangrijk dat u weet dat een deelname aan dit compassionate use programma elke deelname aan een andere studie uitsluit. De behandelende arts zal de geschiktheid van uw zoon voor deelname aan andere klinische studies met u bespreken voordat u beslist om uw zoon te laten deelnemen aan dit compassionate use programma.

Wat is het doel van deze behandeling?

De dokter zal uw zoon behandelen met een medicijn, vamorolone. Vamorolone is nog niet door de regelgevende instanties goedgekeurd voor gebruik bij de mens. Uw zoon heeft vamorolone gekregen in het kader van een onderzoek bij kinderen met Duchenne spierdystrofie (DMD), dat nu afloopt. Dit programma biedt verdere toegang tot vamorolone als u en de arts van uw kind willen dat uw zoon verder met vamorolone wordt behandeld.

Wat wordt er van mij gevraagd?

- Vamorolone wordt u verstrekt door de behandelende arts van uw kind, die genoemd wordt in dit toestemmingsformulier. Vamorolone zal ofwel naar u worden verstuurd ofwel persoonlijk worden afgeleverd tijdens een bezoek.
- Uw behandelende arts zal voortdurende controlebezoeken, bloed- en urinetesten en procedures aanbevelen volgens de zorgstandaard voor de verzorging van een kind met DMD dat steroïden krijgt.
- Uw behandelende arts is verplicht om alle veiligheidskwesties of gebeurtenissen die zich voordoen terwijl uw zoon vamorolone neemt, te verzamelen, te documenteren en te rapporteren aan de leverancier van het geneesmiddel (ReveraGen). U dient het aanbevolen toedieningsplan van het onderzochte geneesmiddel te volgen en u te houden aan de opvolging en monitoring van de standaardzorg zoals aanbevolen door uw behandelende arts.
- Eventuele ongerustheid over de veiligheid moet door u, een ander familielid of een andere arts of zorgverlener (bijvoorbeeld op een spoedafdeling) worden gemeld aan de behandelende arts van uw kind, die genoemd wordt in dit toestemmingsformulier.
- U krijgt een kaartje waarop staat aangegeven dat uw zoon risico loopt op een bijniercrisis in geval van een ernstige ziekte of wanneer een operatie nodig is.

Wie krijgt informatie over mijn behandeling?

Als u deze behandeling volgt, zal de informatie over vamorolone worden doorgegeven aan uw artsen, de fabrikant van het medicijn en de regelgevende instanties. U ontvangt geen vergoeding als uw informatie wordt gebruikt om een nieuw product te maken. Als u stopt met de behandeling, kan de reeds verzamelde informatie nog steeds worden gebruikt voor dit programma.

Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken?

Uw zoon zou bepaalde bijwerkingen of ongemakken kunnen ondervinden terwijl hij vamorolone neemt. Houd u aan de aanbevolen consultaties bij uw arts om uw kind zorgvuldig te laten opvolgen. Als er bijwerkingen ontstaan, neem dan contact op met uw behandelende arts via [Naam van de contactpersoon op de deelnemende locatie] via [Contactinformatie], die er alles aan zal doen om de bijwerkingen te verminderen of op te lossen. Hieronder vindt u een lijst van bijwerkingen die uw zoon zou kunnen ondervinden. Er kunnen ook bijwerkingen optreden die nog onbekend zijn.

Risico's van het nemen van Vamorolone

BIJNIERSUPPRESSIE

Na toediening van vamorolone gedurende 24 weken tijdens de studie VBP15-003 werd bijniersuppressie waargenomen bij de 2 hogere doses van vamorolone: bij 5 van de 12 jongens (42%) die 2,0 mg/kg/dag innamen, en 8 van de 9 jongens (89%) die 6,0 mg/kg/dag innamen, werd bijniersuppressie vastgesteld. Dit werd alleen opgemerkt in het bloedonderzoek (verlaagde cortisolniveaus) en leidde niet tot symptomen. Bijniersuppressie wordt veroorzaakt door een verminderde werking van de bijnieren. De bijnieren produceren hormonen in het lichaam. Vaak vertonen kinderen met bijniersuppressie geen symptomen of niet-specifieke symptomen. Tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie kunnen zijn:

- Vermoeidheid/moe zijn
- Misselijkheid/braken
- Pijn in de buik/onderbuik
- Spierpijn
- Spierzwakte
- Duizeligheid
- Moeite om helder te denken

- Verminderde groei
- Gewichtsverlies
- Gedragsveranderingen

Bijniersuppressie kan ook worden waargenomen bij personen die klassieke steroïden (prednison, deflazacort) nemen of daar recent mee zijn gestopt. Sommige van deze tekenen en symptomen worden ook waargenomen bij mensen met DMD zonder bijnierproblemen. Kinderen met bijniersuppressie lopen het risico zeer ziek te worden. Dit is zeldzaam, maar wanneer het toch gebeurt, noemen we dit een bijniercrisis. Een bijniercrisis kan gepaard gaan met een lage bloeddruk en/of een lage bloedsuikerspiegel en treedt meestal op wanneer een kind met een niet-herkende bijnierinsufficiëntie onder lichamelijke stress staat, zoals door een ziekte, operatie of verwonding. Geen enkele gezonde volwassen vrijwilliger die vamorolone nam tijdens de klinische studies VBP15-001 kreeg een bijniercrisis. Geen enkele proefpersoon die deelnam aan de studies VBP15-002- en VBP15-003 kreeg een bijniercrisis. Een bijniercrisis kan worden voorkomen door tijdens de acute stress steroïdevervanging toe te dienen in 'stressdoserings'. Als uw zoon een van de bovengenoemde symptomen vertoont, moet zijn behandelende arts op de hoogte worden gebracht. Een doorverwijzing naar een endocrinoloog met het oog op het testen van de bijnierfunctie en de toediening van vervangende steroïden is mogelijk. Ook als uw zoon een chirurgische ingreep moet ondergaan, een ernstig letsel heeft of ziek wordt tijdens zijn deelname aan deze studie, dient u de behandelende arts van uw zoon onmiddellijk op de hoogte te brengen, zodat hij/zij u raad kan geven om het risico op ongewenste effecten ten gevolge van mogelijke bijnierinsufficiëntie zo klein mogelijk te houden.

VERHOOGDE LEVERENZYMEN

In een eerdere studie naar vamorolone bij gezonde volwassen vrijwilligers werden bij één volwassene in de groep met de hoogste dosering (20 mg/kg/dag) tijdelijk verhoogde leverenzymen waargenomen, wat op mogelijke leverschade zou kunnen wijzen. Verhoogde leverenzymen en leverschade zijn dus ook een mogelijk risico dat in verband wordt gebracht met vamorolone. De meest voorkomende bloedtests om op leverproblemen te testen, zijn die op AST- en ALT-enzymen. Bij patiënten met DMD zijn deze enzymen echter al verhoogd als gevolg van spierschade en daarom kunnen deze enzymen niet worden gebruikt voor het beoordelen van problemen met leverschade bij DMD-patiënten. Daarom werden problemen met mogelijke leverschade in de studies VBP15-002 en VBP15-003 van vamorolone

opgevolgd bij jongens met DMD, door te testen op andere leverpreferentiële enzymen die niet verhoogd zijn bij DMD. Deze resultaten waren geruststellend; als laboratoriumtesten van uw kind echter abnormale leverenzymen aangeven, moet dit worden gemeld aan de behandelende arts van uw zoon.

GEWICHTSTOENAME

Vanaf het begin van de studie VBP15-002 tot het einde van de studie VBP15-003 vertoonden jongens met de hoogste dosis vamorolone (6,0 mg/kg/dag) een grotere stijging van de BMI (body mass index) dan jongens met de lagere doses. Deze BMI-stijging was vergelijkbaar met de BMI-stijging die werd waargenomen bij jongens die gedurende een vergelijkbare periode prednison namen. Op het ogenblik dat uw zoon wordt ingeschreven voor de studie, kan er aanvullende informatie over eventuele risico's in verband met het onderzochte geneesmiddel voor jongens met DMD beschikbaar zijn op basis van de studies VBP15-002 en VBP15-003, en moet deze worden besproken met de behandelende arts van uw zoon. Andere risico's in verband met het gebruik van het onderzochte medicijn bij jongens met DMD zijn op dit moment niet bekend, met inbegrip van mogelijke effecten op de langetermijnontwikkeling en de reproductieve ontwikkeling.

RISICO OP VERLIES VAN VERTROUWELIJKHEID

De vertrouwelijkheid van alle gegevens zal worden gewaarborgd in overeenstemming met de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG of GDPR). Eventuele ongewenste voorvallen die worden gemeld tijdens de behandeling van uw zoon met vamorolone, zullen voor analyse worden geregistreerd in een beveiligde database. Uw zoon wordt alleen geïdentificeerd met een studie-ID-nummer om de vertrouwelijkheid te beschermen. Hoewel dit onwaarschijnlijk is, bestaat er een risico op verlies van vertrouwelijkheid.

Bewaar de medicatie thuis buiten het bereik van kinderen of anderen die het etiket misschien niet kunnen lezen of begrijpen. Laat niemand anders dan uw zoon de behandeling innemen.

Het is mogelijk dat de artsen tijdens de behandeling van uw zoon nieuwe inzichten krijgen in de risico's van de behandeling. Als dit gebeurt, zullen zij u hierover inlichten. U kunt dan beslissen of u in dit programma wilt blijven of niet. Er kan u gevraagd worden om een nieuw toestemmingsformulier te ondertekenen dat de nieuwe informatie bevat als u besluit de behandeling te blijven volgen.

Vermijd gedurende de studie de volgende geneesmiddelen en raadpleeg uw begeleidende arts als iemand u aanraadt een van deze medicatietypes in te nemen, voordat u hiermee start:

- o levende vaccins
- o geneesmiddelen uit de groep van de mineralocorticoïdereceptoren (bv. spironolacton en eplerenon)
- o chronische systemische corticosteroïden (tenzij indien nodig voor stressdosering)
- o andere immuunonderdrukkende medicijnen.

Neem contact op met uw behandelende arts als u niet zeker weet of een medicijn dat aan uw zoon werd voorgeschreven, mag worden ingenomen terwijl hij vamorolone neemt.

Zal ik meteen baat hebben bij de behandeling?

Vamorolone is niet goedgekeurd door de regelgevende instanties omdat er niet genoeg informatie beschikbaar is om zeker te zijn dat vamorolone veilig is of werkt voor jongens met DMD. Er is vroege informatie waaruit blijkt dat dit een goede behandelingsoptie zou kunnen zijn, maar dat is niet met zekerheid geweten. Uw zoon kan al dan niet baat hebben bij deze behandeling, of deze behandeling kan zijn toestand verslechteren. Zorg ervoor dat u eventuele vragen over de voordelen bespreekt met de behandelende arts, om u ervan te vergewissen of dit de juiste behandeling is voor uw zoon.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE VOORDELEN?

Uw zoon kan een vertraging ondervinden in de afname van de spierfunctie in vergelijking met jongens met DMD die niet met steroïden worden behandeld en/of hij kan minder bijwerkingen ondervinden dan jongens met DMD die met andere soorten steroïden worden behandeld. In het algemeen werd in de studie VBP15-003 een verbetering gezien in de tijd die jongens die 2,0 mg/kg/dag en 6,0 mg/kg/dag innamen, nodig hadden om enkele van de functionele testen uit te voeren die in het kader van de studie werden uitgevoerd, zoals de Tijd om recht te staan, de Tijd om 10 meter te rennen/stappen, en de 6 minuten-wandeltest. Op basis van bloedonderzoek is een stabielere glucose- en botmetabolisme met vamorolone ook mogelijk in vergelijking met prednison. Op basis van deze informatie is het mogelijk dat uw zoon enige verbetering zal ondervinden van vamorolone door deel te nemen aan deze studie in vergelijking met wanneer hij geen steroïden zou innemen of wanneer hij prednison zou innemen. Het is echter onbekend of de inname van vamorolone gedurende meer dan 24 weken de sterkte en/of functie verder zal verbeteren. Het is dus nog altijd mogelijk dat hij geen extra persoonlijk voordeel haalt uit een

deelname aan deze studie. Bovendien kunnen anderen mogelijk voordeel halen uit de informatie die de artsen verkrijgen tijdens de behandeling van uw zoon.

Word ik vergoed voor mijn tijd en moeite?

U krijgt geen vergoeding voor het krijgen van deze behandeling.

Wat zijn mijn andere opties?

Als u besluit deze behandeling niet te volgen, is er andere zorg beschikbaar voor u. Uw arts kan prednison of deflazacort voorschrijven, of niets.

Als uw zoon deze behandeling volgt, is het echter mogelijk dat hij niet kan deelnemen aan studies, als deze mensen uitsluiten die bepaalde behandelingen hebben ondergaan. U moet dit bespreken met de behandelende arts van uw zoon. Mogelijk wilt u andere programmaopties onderzoeken op websites zoals clinicaltrials.gov en ResearchMatch.org.

Hoe worden mijn privégegevens beschermd die u tijdens dit programma verzamelt?

Uw studielocatie zal alle gegevens die tijdens dit programma werden verkregen, geheimhouden voor zover dit wettelijk verplicht is. Waar mogelijk zal er in plaats van uw naam een nummer worden gebruikt om u te identificeren in documenten die naar de fabrikant van het geneesmiddel of de regelgevende instanties gaan. Uw naam en andere identificerende informatie zal niet worden weergegeven als we informatie over de behandeling presenteren of publiceren.

Medisch dossier

Kopieën van het toestemmingsformulier dat u ondertekent, worden opgenomen in het medisch dossier van uw zoon.

De arts van uw zoon kan informatie over zijn behandeling ontdekken die kan helpen bij zijn verzorging, bijvoorbeeld de resultaten van testen of procedures. Deze resultaten zullen worden opgenomen in het medisch dossier van uw kind. Iedereen die toegang heeft tot het medisch dossier van uw zoon, zal ook toegang hebben tot alle informatie die daar wordt ondergebracht. De vertrouwelijkheid van de informatie in het medisch dossier van uw zoon is wettelijk beschermd.

Als u besluit om deze behandeling te volgen, is het belangrijk ook de andere zorgverleners van uw zoon hiervan op de hoogte te stellen. Het is belangrijk dat elke arts die uw zoon behandelt, weet dat uw zoon

een behandeling volgt in het kader van een compassionate use programma en dat eventuele ongerustheid over de veiligheid moet worden gemeld aan de behandelende arts die vamorolone voorschrijft aan uw zoon.

Kosten

Alle aspecten van de zorg voor uw zoon, met inbegrip van consultaties, urine- en bloedonderzoeken en medische handelingen, zullen worden verstrekt als onderdeel van de standaard klinische zorg.

ReveraGen zal vamorolone gratis ter beschikking stellen tijdens het compassionate use programma.

ReveraGen zal u vergoeden voor reiskosten, verblijf, voeding en andere directe kosten in verband met uw bezoeken aan de kliniek volgens de Vergoedingsrichtlijnen van ReveraGen.

Stopzetten van de behandeling

U hebt op elk moment het recht om de behandeling stop te zetten zonder gevolgen.

Er kunnen ernstige bijwerkingen optreden als uw zoon de inname van de studiemedicatie plotseling stopzet, aangezien de inname van het medicijn geleidelijk moet worden afgebouwd. Voor de veiligheid van uw zoon dient u de behandelende arts van uw zoon op de hoogte te stellen en zijn/haar advies te volgen over hoe u de behandeling het best stopt.

De behandelende arts heeft ook het recht om de behandeling van uw zoon zonder uw toestemming te stoppen, om welke reden ook, in het bijzonder als hij/zij denkt dat dit in het belang is van uw zoon of als u bezwaar zou maken tegen eventuele toekomstige wijzigingen in het behandelplan.

HOE WORDT DE VERTROUWELIJKHEID GEWAARBORGD?

Wij zullen de gegevens van dit programma vertrouwelijk behandelen. Klinische gegevens worden minstens zo lang bewaard als vereist wordt door de plaatselijke wetgeving, de institutionele voorschriften of de relevante regelgevende instanties, afhankelijk van wat het langst is.

De volgende entiteiten kunnen de medische dossiers raadplegen (in zeldzame gevallen met inbegrip van de identificerende informatie van uw zoon) om na te gaan of de klinische zorg correct wordt uitgevoerd en wij ons aan de wet houden en de kinderen in de studie beschermen: regelgevende instanties zoals de US Food and Drug Administration (FDA), het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), het MHRA, de National Institutes of Health (NIH) en de Trust waar uw zoon wordt behandeld.

Contactgegevens

Neem contact op met [contactperso(o)n(en) van het behandelteam] op [telefoonnummer(s)]:

- als u vragen hebt over vamorolone,
- als u vermoedt dat uw zoon een verwonding heeft opgelopen die verband houdt met de behandeling of slecht heeft gereageerd op vamorolone, of
- als u vragen, zorgen of klachten hebt over de behandeling van uw zoon.

VRIJWILLIGE TOESTEMMING:

De bovenstaande informatie werd aan mij uitgelegd en al mijn huidige vragen werden beantwoord. Ik begrijp dat ik word aangemoedigd om op elk moment vragen te stellen, en dat die vragen in de toekomst zullen worden beantwoord door een gekwalificeerde persoon of door de behandelende arts(en) die vermeld staat (staan) op de eerste pagina van dit toestemmingsdocument, via het (de) opgegeven telefoonnummer(s). Ik begrijp dat ik altijd mag verzoeken dat mijn vragen, ongerustheid of klachten worden behandeld door de behandelende arts.

Ik begrijp dat ik recht heb op toegang tot de informatie in het medisch dossier van mijn zoon. Door dit formulier te ondertekenen, geef ik toestemming dat mijn zoon met vamorolone wordt behandeld in het kader van een compassionate use programma, en geef ik toestemming om bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen zo nodig te delen met de leverancier van het geneesmiddel.

Naam (drukletters) van de proefpersoon (kind)

Aangezien het hierboven genoemde kind jonger is dan 16 jaar, begrijp ik dat het niet aan dit compassionate use programma mag deelnemen zonder mijn toestemming. Door dit formulier te ondertekenen, geef ik daarom mijn toestemming voor zijn deelname. Ik begrijp de voordelen en risico's. Ik weet dat ik mijn zoon op elk moment kan laten stoppen met het programma en dat mijn zoon dan nog steeds de gebruikelijke medische zorg zal krijgen. Ik geef geen van de wettelijke rechten van mijn zoon op door dit geïnformeerde toestemmingsformulier te ondertekenen. Er zal een kopie van dit toestemmingsformulier aan mij worden bezorgd.

Naam van de ouder of voogd (drukletters)

Relatie met de proefpersoon (kind)

Handtekening van de ouder of voogd

Datum

CERTIFICERING VAN GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING:

Ik verklaar hierbij dat ik de aard en het doel van dit compassionate use programma heb uitgelegd aan de bovengenoemde perso(o)n(en) en dat ik de mogelijke voordelen en risico's van de behandeling heb besproken. Alle vragen die de persoon (personen) heeft (hebben) over de behandeling en de follow-up werden beantwoord, en wij zullen altijd klaarstaan om toekomstige vragen te beantwoorden wanneer ze worden gesteld.

Naam van de persoon die de toestemming verkrijgt, in drukletters

Functie

Handtekening van de persoon die de toestemming verkrijgt

Datum

INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER

Protocoltitel: Een open label, uitgebreid toegangsprotocol voor jongens met Duchenne spierdystrofie die het protocol VBP15-004 volgen

Behandelende arts:

Naam van de sponsor: ReveraGen BioPharma

INLEIDING:

Je hebt vamorolone, een nieuw geneesmiddel voor Duchenne spierdystrofie, genomen in het kader van een studie om te onderzoeken of vamorolone werkt en of het een veilig geneesmiddel is. Deze studie loopt ten einde. Je mag vamorolone blijven gebruiken in dit programma als jij en je ouders/voogd en je dokter denken dat dit het beste is voor jou.

We zullen eerst de toestemming van jouw ouders vragen. Als jouw ouders niet akkoord gaan, kan je vamorolone niet gebruiken. Als ze akkoord gaan, kies jij daarna zelf of je vamorolone blijft gebruiken. Als je besluit om deze behandeling te volgen, kan je je later altijd bedenken en de behandeling stopzetten. Als je besluit niet deel te nemen aan dit programma, zal je dokter jou met dezelfde zorg blijven behandelen.

Voordat je een beslissing neemt:

- Lees dit formulier aandachtig door of laat het voorlezen.
- Laat de behandelende arts of het personeel van het programma de behandeling aan jou uitleggen.
- Stel vragen over alles wat niet duidelijk is.
- Als jij en je ouders beiden akkoord gaan, zal de dokter eerst nagaan of je gezond genoeg bent om vamorolone te blijven innemen.

Als je akkoord gaat, zal jouw dokter, die op dit formulier wordt genoemd, vamorolone ter beschikking gesteld krijgen. Je ontvangt het geneesmiddel tijdens je bezoek of het wordt naar jou thuis verzonden. Je neemt het geneesmiddel elke dag precies zoals je dokter heeft gezegd en als je je niet goed voelt op eender welk moment, vertel je dat onmiddellijk aan je ouders en je dokter. Je zal naar de dokter moeten gaan als je dat gevraagd wordt, zodat de dokter kan controleren hoe je je voelt. Je dokter zal met jou afspraken

plannen voor jouw bezoeken, bloedafnames en onderzoeken/testen, net zoals met elk kind met DMD dat steroïden neemt.

Zal vamorolone mij helpen?

Dit geneesmiddel kan je wel of niet helpen of beter maken. Je kan een beetje beter worden, of hetzelfde blijven, of je slechter voelen. Je dokter kan beslissen om een andere behandeling aan te raden, of helemaal geen behandeling.

Zal het innemen van het geneesmiddel op een bepaald moment pijn doen of eng zijn?

De meeste geneesmiddelen kunnen soms problemen met de gezondheid veroorzaken, die bijwerkingen worden genoemd. De meeste bijwerkingen kunnen behandeld worden en de dokters die voor jou zorgen, zullen dit met jou bespreken. Je ouders hebben een volledige lijst gekregen van mogelijke bijwerkingen die we kennen, maar er kunnen bijwerkingen zijn waarvan we nog niets weten, zoals misselijkheid, braken, zweten, duizeligheid, een hard of snel kloppend hart, en het rood worden van je gezicht of een zeer warm gevoel krijgen. Daarom is het belangrijk dat je het aan ons, je ouders en je dokters vertelt als je je niet goed voelt.

Als er problemen zijn, zal je dokter er zijn om voor jou te zorgen.

Welke keuzes heb ik als ik 'nee' zeg?

Als je ouders akkoord gaan, mag je vamorolone nemen als jij dat wilt. Je moet dit niet doen, jij kiest dit zelf. Niemand zal boos op jou worden als je het geneesmiddel niet wilt nemen. Je studiedokter zal met jou en je ouders praten en uitleggen welke andere geneesmiddelen er misschien voor jou beschikbaar zijn.

Als je beslist om vamorolone nu te nemen en je je later bedenkt, is dat ook goed. Vertel het gewoon aan je studiedokter of aan de medewerkers als je van gedachten veranderd bent. Niemand zal boos op jou worden als je je bedenkt. Je dokter kan een andere behandeling aanraden, of helemaal geen behandeling.

Wie krijgt informatie over mij?

De informatie over jou blijft veilig en geheim. Als je bijwerkingen hebt, zal je dokter deze bijwerkingen melden en kunnen de mensen die vamorolone onderzoeken deze informatie bekijken. Maar jouw naam zal

Parental Consent to Receive Treatment (Vamorolone) in a Compassionate Use Program for Use of an Unapproved Drug

Title: Compassionate Use Protocol for Boys with Duchenne Muscular Dystrophy who are Completing the VBP15-004 Protocol

Treating Physician:

Name of Sponsor: ReveraGen BioPharma

Introduction

Your son is being offered ongoing treatment with vamorolone, a drug that has not been approved by the Regulatory Authorities. This form is designed to tell you things you need to think about before you decide whether or not you want your son to continue receiving this treatment. **It is entirely your choice. If you decide to have your son receive this treatment, you can change your mind later on and stop treatment.** The decision to receive this treatment will not affect the care your son receives. If you decide not to take part in this compassionate use programme, your doctor will continue to take care of your son in the same way.

Before making your decision:

- Please carefully read this form or have it read to you
- Please listen to the Treating Physician or programme staff explain the treatment to you
- Please ask questions about anything that is not clear

You can take a copy of this consent form, to keep. Feel free to take your time thinking about whether you would like your son to participate. You may wish to discuss your decision with family or friends. Do not sign this consent form unless you have had a chance to ask all of the questions that you need to and get answers that make sense to you. By signing this form you will not give up any legal rights.

It is important to know that participation in this Compassionate Use Programme excludes participation in other studies. The attending physician will discuss your son's eligibility for other clinical trials before you make a decision about your son's participation in this Compassionate Use Programme.

What is the purpose of this treatment?

Your doctor will treat your son with a drug, vamorolone. Vamorolone has not been approved by the Regulatory Authorities for use in humans. Your son has been receiving vamorolone in a research study for children with Duchenne muscular dystrophy (DMD), which is ending. This program provides ongoing access to vamorolone should you and your child's doctor want your son to continue to receive vamorolone.

What will I be asked to do?

- Vamorolone will be provided to you by your child's Treating Physician, who is named on this consent form. Vamorolone will either be posted to you, or delivered in person at the time of a visit.
- Your Treating Physician will recommend ongoing monitoring visits, blood and urine tests, and procedures under the standard of care for taking care of a child with DMD who is receiving steroids.
- Your Treating Physician is required to collect, document, and report any safety concerns or events that arise while your son is taking vamorolone to the drug supplier (ReveraGen). You will be required to follow the recommended study drug administration plan, and adhere to standard of care follow-up and monitoring as recommended by your Treating Physician.
- Any safety concerns must be reported by you, another family member, or another doctor or other healthcare provider (for example, in an emergency department) to your child's Treating Physician, who is named on this consent form.
- You will be provided with a card stating that your son is at risk for adrenal crisis in the event of a major illness, or need for surgery.

Who will get information about my treatment?

If you receive this treatment, information about vamorolone will be given to your doctors, the manufacturer of the drug and the Regulatory Authorities. You will not receive any compensation if your

information is used to make a new product. If you stop treatment, information that was already collected may be still be used for this program.

What are the possible risks and discomforts?

Your son might experience some side effects or discomfort while taking vamorolone. Seeing your physician as recommended will enable careful monitoring of your child. If side effects develop, please contact your treating physician at [Name of contact at participating site] at [Contact information], who will work to reduce or eliminate those side effects. The side effects that your son could experience are listed below. There could also be side effects that are unknown.

Risks of Taking Vamorolone

ADRENAL SUPPRESSION

After taking vamorolone for 24 weeks in the VBP15-003 study, adrenal suppression was seen at the 2 higher doses of vamorolone: Five of 12 boys (42%) taking 2.0 mg/kg/day, and 8 of 9 boys (89%) taking 6.0 mg/kg/day experienced adrenal suppression. This was noted in blood tests only (decreased cortisol levels) and did not result in any symptoms. Adrenal suppression is caused by decreased functioning of the adrenal glands. The adrenal glands produce hormones in the body. Often children with adrenal suppression do not have any symptoms or have non-specific symptoms. Signs and symptoms of adrenal insufficiency may include:

- Fatigue/tiredness
- Nausea/vomiting
- Abdominal/stomach pain
- Muscle pain
- Muscle weakness
- Dizziness
- Trouble thinking clearly
- Poor growth
- Weight loss
- Behavior changes

Adrenal suppression can also be seen in individuals who are taking or recently stopped taking traditional steroids (prednisone, deflazacort). Some of these signs and symptoms are also seen in people with DMD without any adrenal problems. Children with adrenal suppression are at risk of becoming very ill. This is rare but when this happens, it is called adrenal crisis. Adrenal crisis can be associated with low blood pressure and/or low blood sugar and typically occurs when a child with unrecognized adrenal insufficiency has a physical stress such as an illness, surgery, or injury. No healthy adult volunteers taking vamorolone in the VBP15-001 clinical trials experienced adrenal crisis. No subject participating in the VBP15-002 and VBP15-003 studies experienced adrenal crisis. Adrenal crisis can be prevented by providing steroid replacement in “stress doses” during the acute stress. If your son has any of the symptoms above, his Treating Physician should be notified. A referral to an endocrinologist with consideration of testing of adrenal function and provision of replacement steroids may be made. Also, if your son requires a surgical procedure, has a serious injury, or develops an illness during participation in this study, you should inform your son’s Treating Physician immediately so that they can advise you on minimizing the risk of adverse events due to possible adrenal insufficiency.

ELEVATED LIVER ENZYMES

In a previous study of vamorolone in healthy adult volunteers, one adult in the highest dose group (20 mg/kg/day) experienced transient elevated liver enzymes, which could reflect potential liver damage. Thus, elevated liver enzymes and liver damage are also a possible risk associated with vamorolone. The most common blood tests to check for liver problems are AST and ALT enzymes. In patients with DMD, however, these enzymes are already elevated due to muscle damage and therefore these enzymes cannot be used to assess liver damage problems in DMD patients. Therefore, potential liver damage problems were monitored in the VBP15-002 and VBP15-003 studies of vamorolone in boys with DMD by testing for other liver-preferential enzymes that are not elevated in DMD. These results were reassuring; however, if your child has lab testing that indicates abnormal liver enzymes, this should be reported to your son’s Treating Physician.

WEIGHT GAIN

From the beginning of VBP15-002 study through the end of VBP15-003 study, boys on the highest dose of vamorolone (6.0mg/kg/day) had greater increases in BMI (body mass index) than boys on the lower doses. This increase in BMI was similar to the BMI increase noted in boys taking prednisone for a similar

amount of time. Additional information regarding any risks associated with the study drug for boys with DMD from the VBP15-002 and VBP15-003 studies may be available at the time of your son's enrollment and should be discussed with your son's Treating Physician. Other risks associated with taking the study drug in boys with DMD are unknown at this time including potential effects on long term development and reproductive development.

RISK OF LOSS OF CONFIDENTIALITY

The confidentiality of all records will be maintained in accordance with General Data Protection Regulations (GDPR). Any adverse events reported during the time your son is being treated with vamorolone will be entered into a secure database for analysis. Your son will only be identified by a study ID number to protect his confidentiality. Although unlikely, there is a risk of loss of confidentiality.

At home, please keep the medication out of the reach of children or anyone else who may not be able to read or understand the label. Do not let anyone else take the treatment besides your son.

It is possible that doctors will learn something new during your son's treatment about the treatment's risks. If this happens, they will tell you about it. Then you can decide if you want to continue to be in this programme or not. You may be asked to sign a new consent form that includes the new information if you decide to keep getting the treatment.

Avoid the following medications throughout the study and consult your study doctor if anyone advises taking any of these medication types prior to starting them:

- o Live vaccines
- o Medicines belonging to the group called mineralocorticoid receptor agents (e.g. spironolactone and eplerenone)
- o Chronic systemic corticosteroids (except as required for stress dosing)
- o Other immune suppressing medicines.

Please contact your treating Physician if you are unsure whether a medication your son has been prescribed with can be taken while receiving vamorolone.

Will I benefit directly from the treatment?

Vamorolone is not approved by Regulatory Authorities because there is not enough information to make sure vamorolone is safe or works for boys with DMD. There is early information that shows this could be a good treatment option, but it is not known for sure. Your son may or may not benefit from this treatment, or this treatment could worsen his condition. Make sure to discuss any benefit questions with the Treating Physician, to make sure this is the right treatment for your son.

WHAT ARE THE POTENTIAL BENEFITS?

Your son may experience a delay in muscle function decline compared to boys with DMD who are not treated with steroids and/or he may experience fewer side effects than boys with DMD who are treated with other types of steroids. Overall, an improvement was seen in the VBP15-003 study in the time that it took boys taking 2.0 mg/kg/day and 6.0 mg/kg/day to complete some of the functional assessments completed as part of the study, such as the Time to Stand Test, Time to Run/Walk 10 Meters, and 6-Minute Walk Test. Based on blood tests, there is also the possibility of more stable glucose and bone metabolism with vamorolone compared to prednisone. Based on this information, it is possible that your son will gain some improvement from vamorolone by participating in this study as compared to not taking any steroids or as compared to taking prednisone. However, it is unknown if taking vamorolone for a period of longer than 24 weeks will improve strength and/or function further. Therefore, it is still possible that he will gain no additional personal benefit from participating in this study. In addition, others may possibly benefit from information that the doctors gain while treating your son.

Will I be compensated for my time and effort?

You will not be offered compensation for getting this treatment.

What are my other options?

If you decide not to get this treatment, there is other care available to you. Your doctor may prescribe prednisone or deflazacort, or nothing.

If your son takes this treatment, however, he may not be able to participate in research studies, if they exclude people who have taken certain treatments. You should discuss this with your son's treating

physician. You may wish to research other programme options at websites like clinicaltrials.gov and ResearchMatch.org.

How will you protect my private information that you collect in this programme?

Your study site will keep any records obtained during this program private to the extent that it is required to do so by law. Whenever possible, a number will be used to identify you in records that go to the drug manufacturer or Regulatory authorities, rather than your name. Your name and other identifying information will not appear if we present or publish information about the treatment.

Medical Record

Copies of the consent form that you sign will be put in your son's medical record.

Your son's physician may find out information about his treatment that can help with his care, for example, the results of tests or procedures. These results will be put in your child's medical record.

Anyone who has access to your son's medical records will be able to have access to all the information placed there. The confidentiality of the information in your son's medical record is protected by law.

If you decide to take this treatment, it is important to let your son's other health providers know. It will be important that any doctor taking care of your son is aware that your son is taking a treatment under compassionate use, and that any safety concerns must be reported to the treating physician prescribing vamorolone for your son.

Costs

All aspects of your son's care, including visits, urine and blood tests, and procedures will be provided as part of standard clinical care. ReveraGen will provide vamorolone free of charge during the compassionate used programme. ReveraGen will provide you with reimbursements for travel, accomodation, food, and other direct costs related to your clinical visit according to ReveraGen's Reimbursement Guidelines.

Stopping Treatment

You have the right to stop treatment at any time without penalty.

There may be serious side effects if your son suddenly stops taking the study medication, as the drug should be gradually tapered. For your son's safety, please notify your son's treating physician and follow his/her advice about how to stop the treatment.

The treating physician also have the right to stop your son's treatment without your consent for any reason, especially if they believe it is in your son's best interest or if you were to object to any future changes that may be made in the treatment plan.

HOW WILL MY CONFIDENTIALITY BE MAINTAINED?

We will keep the records of this programme confidential. Clinical records will be kept for at least as long as required by local law, institutional requirements, or relevant regulatory authorities , whichever is longer.

The following entities may review the medical records (including your son's identifying information in rare cases) to make sure that the clinical care is carried out correctly and that we are following the law and protecting the children in the study: regulatory authorities including US Food and Drug Administration (FDA), European Medicine Agency (EMA), MHRA, the National Institutes of Health (NIH) and the Trust where your son is treated.

Contact Information

Contact [treatment team contact person(s)] at [telephone number(s)]:

- if you have any questions about vamorolone ,
- if you feel your son has had a treatment-related injury or a bad reaction to vamorolone, or
- if you have questions, concerns or complaints about your son's treatment

VOLUNTARY CONSENT:

The above information has been explained to me and all of my current questions have been answered. I understand that I am encouraged to ask questions at any time, and that such future questions will be answered by a qualified individual or by the treating physician(s) listed on the first page of this consent document at the telephone number(s) given. I understand that I may always request that my questions, concerns or complaints be addressed by the treating physician.

I understand that I am permitted access to information contained within my son's medical records. By signing this form, I consent for my son to receive vamorolone under compassionate use, and provide my authorization to share adverse events and serious adverse event with the drug supplier as needed.

Subject's (Child's) Name (Print)

I understand that, as the above named child is under 16 years of age, he is not permitted to participate in this compassionate use programme without my consent. Therefore, by signing this form, I give my consent for his participation. I understand the benefits and risks. I know I can stop my son from being in the programme at any time and my son will still get the usual medical care. I do not give up any of my son's legal rights by signing this informed consent form. A copy of this consent form will be given to me.

Parent or Guardian's Name (Print)

Relationship to Subject (Child)

Parent or Guardian's Signature

Date

CERTIFICATION OF INFORMED CONSENT:

I certify that I have explained the nature and purpose of this compassionate use program to the above -named individual(s), and I have discussed the potential benefits and possible risks of the treatment. Any questions the individual(s) have about the treatment and follow up have been answered, and we will always be available to address future questions as they arise.

Printed Name of Person Obtaining Consent

Role

Signature of Person Obtaining Consent

Dat

INFORMATION AND ASSENT FORM

Protocol Title: An Open-Label, Expanded Access Protocol for Boys with Duchenne Muscular Dystrophy who are Completing the VBP15-004 Protocol

Treating Physician:

Name of Sponsor: ReveraGen BioPharma

INTRODUCTION:

You have been taking vamorolone, a new drug for Duchenne muscular dystrophy, as part of a research study to understand if vamorolone works and is a safe medication. This research study is ending. Under this programme, you may continue to receive vamorolone if you and your parents/guardians and your doctor think it is best for you.

First, your parents will be asked if they give their permission. If your parents do not agree, you cannot take vamorolone. If they agree, then whether or not to take vamorolone is entirely your choice. If you decide to take this treatment, you may change your mind later on and stop treatment. If you decide not to take part in this programme, your doctor will continue to take care of you in the same way.

Before making your decision:

- Please carefully read this form or have it read to you
- Please listen to the Treating Physician or programme staff explain the treatment to you
- Please ask questions about anything that is not clear.
- If you and your parents both agree, the doctor will make sure that you are well enough to continue to take vamorolone.

If you agree, vamorolone will be provided to your doctor, who is named on this assent form. You will pick up the medicine at your visit, or it will be mailed to your house. You will need to take the medicine every day, exactly the way your doctor asks you to and tell your parents and doctor if you do not feel well at any time. You will need to visit the doctor when you are told to, so the doctor can check on how you're feeling. Your doctor will schedule your medical visits, blood work, and procedures/tests the same as they would for any child with DMD who is taking steroids.

While you are taking the study drug, vamorolone, your study doctor and their research team will collect, document, and report any safety concerns or events that happen.

Will vamorolone help me?

This medication may or may not make you feel better or get well. You may get a little better, you may stay the same, or you may get worse. Your doctor may decide to recommend a different treatment, or no treatment.

Will any part of taking the medication hurt or be scary?

Most medicines can sometimes give you some health problems called side effects. Most side effects can be managed and the doctors looking after you will discuss this with you. Your parents have been given a full list of the possible side effects that we know about, but there may be unknown side effects such as feeling sick to your stomach, vomiting, sweating, dizziness, feeling that your heart is pounding or racing, and your face turning red or feeling hot. This is why it is important that you tell us your parents and the doctors if you are feeling sick.

If something goes wrong, your doctor will be there to take care of you.

What choices do I have if I say no?

If your parents agree, you can take vamorolone if you want to. You do not have to; it is up to you. Nobody will get mad at you if you do not want to take the medicine. Your study doctor will talk to you and your parents and explain the other medicines that might be available for you.

If you decide to take vamorolone now and you change your mind later, that's okay too. You just have to tell the study doctor or the programme staff as soon as you change your mind. No one will be mad at you if you change your mind. Your doctor may recommend a different treatment, or no treatment.

Who will see information about me?

Information about you will be kept safe and private. If you have side effects, your doctor will report them, and people doing the research on vamorolone will be able to see this information. However, your name will

not be reported, nor seen by the researchers. No one will tell your friends or anyone else if you decide to take vamorolone or not.

Will I get paid for taking part of this programme?

You will not be paid for taking vamorolone in this programme.

You and your parents/guardians may receive money to cover costs of travel to and from appointments.

What if I have questions?

You can ask any questions you want about the study.

What if I have questions later?

If you have any question about this study that you didn't think of now, either you can call or have your parents/guardians call _____ at _____.

You will be given a copy of this paper to keep.

WOULD YOU LIKE TO TAKE PART IN THIS PROGRAMME?

Yes, I will take vamorolone as part of this programme.

Child's name

Signature (if applicable)

Date

Assent was obtained orally

I have discussed this research study with using language which is understandable and appropriate for the participant. I believe that I have fully informed him/her of the nature of the study and its possible risks and benefits. I believe the participant understood this explanation and assent to participate in this study.

Person obtaining Assent

Signature

Date