

Patient Number: _____

Parent/ Legal Guardian Informed Consent Form

Title of Program:	ELX/TEZ/IVA Managed Access Program for Patients 2 Through 5 Years of Age With Cystic Fibrosis Who have at least One <i>F508del</i> Mutation in the Cystic Fibrosis <i>Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)</i> Gene
Sponsor of the Program:	Vertex Pharmaceuticals Incorporated 50 Northern Avenue – Boston MA 02210-1862 - USA
Program Number:	VX22-445-908
Drug Name:	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) fixed-dose combination (FDC) sachet of granules and Ivacaftor sachet of granules for oral administration.
Research organisation:	PAREXEL Belgium SRL Avenue Pasteur 2 - 1300 Wavre – Belgium
Central Ethics Committee:	_____
Name of Program Doctor:	_____
Name & Address of Site:	_____ _____ _____ _____
Daytime Phone #:	_____
Emergency Phone #:	_____
Outside consulting hours Phone #:	_____

Patient Number: _____

1. General Information and Purpose

This Informed Consent Form applies to parents and/or guardians of child participants with Cystic Fibrosis aged 2-5 years who have at least one *F508del* mutation.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated (“VERTEX”) has opened a Managed Access Program (“MAP”, or the “program”) in order to respond to unsolicited requests from physicians to make Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (“ELX/TEZ/IVA” or “ETI”) available for use by certain patients (referred to as “Eligible Patients”) diagnosed with Cystic Fibrosis (“CF”) under the supervision of the treating physician (“your child’s doctor”) who are in critical medical need and who may benefit from treatment with ETI, but who do not have access to ETI or any other satisfactory alternative therapy and cannot enter a clinical trial.

ETI helps lung cells to work better in some patients with CF. CF is an inherited condition in which the lungs and digestive system can become blocked with thick, sticky mucus. ETI helps improve breathing by improving lung function. Patients may not get ill as often, or it may be easier to gain weight.

ETI is approved in the United States (US), Canada, the European Union (EU) and the United Kingdom (UK) for cystic fibrosis patients aged 2 years and older, and in Australia, Israel and Switzerland for CF patients 6 years and older with certain mutations in the CF gene. In other populations, ETI is an investigational drug; “investigational” means the drug is not approved by Health Authorities and is still being tested for safety and effectiveness.

If you would like to know in which countries ETI is currently approved for people living with CF, please ask your program doctor.

If your child is approved for the program, Vertex will provide the ETI at no cost during your child’s participation in the program.

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

2. Program Design

Before inclusion in the program, your child’s doctor will assess your child’s eligibility for the program, including blood tests to check how well your child’s liver is working. During the program Treatment Period, ETI will be provided, and your child’s doctor will monitor your child for safety and how he/she tolerates ETI.

How your child should take the ETI regimen

The dose of ETI is 1 fixed-dose combination (FDC) sachet containing ELX, TEZ, and

Patient Number: _____

IVA granules in the morning and 1 sachet containing IVA granules in the evening

If your child weighs less than 14kg	If your child weighs at least 14 kg or more
Morning: ELX (80 mg), TEZ (40 mg) and IVA (60 mg)	Morning: ELX (100 mg), TEZ (50 mg) and IVA (75 mg)
Evening: IVA (59.5 mg)	Evening: IVA (75 mg)

Your child will take the ETI regimen by mouth twice daily, in the morning and in the evening approximately 12 hours apart, after it has been mixed into an appropriate food (your Program Doctor or a staff member will explain how to do this). The ETI should be taken within 30 minutes before or after a meal or a snack that contains fat.

The entire content of each sachet of oral granules should be mixed with 1 teaspoon (5 mL) of age-appropriate soft food or liquid and the mixture completely consumed. Some examples of soft food or liquids include puréed fruits or vegetables, yogurt, water, milk or juice. Food should be at room temperature or below. Each sachet is for single use only. Once mixed, the product has been shown to be stable for 1 hour, and therefore should be ingested during this period.

A fat-containing meal or snack should be consumed just before or just after dosing for all formulations. Examples of meals or snacks that contain fat are those prepared with butter or oils or those containing eggs, cheeses, nuts, whole milk, or meats.

At the end of your child's participation in the program, you and your program doctor will determine if your child will continue treatment with commercial product. If your child stops taking ETI early your child's doctor will follow up with you and your child. If your child's doctor refers to ETI as "**Drug**" it means Elexacaftor, Tezacaftor and Ivacaftor in combination.

It is unknown how many children will participate in this program at all sites.

Missed doses:

- If the morning dose is missed:
 - If 6 hours or less have passed since your child's missed morning dose, your child should take their missed morning dose as soon as possible with meal or snack containing fat. Your child should take their evening dose at the regular time.
 - If more than 6 hours have passed since your child missed their morning dose, your child should take missed morning dose as soon as possible with meal or snack containing fat. It is important that your child **DOES NOT** take their evening dose.
- If the evening dose is missed:
 - If 6 hours or less have passed since your child's missed evening dose, they should take the missed evening dose as soon as possible with meal or snack containing fat. Your child should take their next morning dose at the regular time.

Patient Number: _____

- If more than 6 hours have passed since your child's missed evening dose, your child SHOULD NOT take their missed evening dose. Your child should take their next morning dose at the regular time.

Morning and evening doses should not be taken at the same time.

3. Program Visit Tests and Checks

Your child's doctor believes that your child may meet the requirements to be an Eligible Patient and participate in this program. Before inclusion in the program your child's doctor will review your child's medical history and ask you about medications that your child has taken or is currently taking. A blood sample will be obtained to check your child's liver function. Your child will have an eye exam performed by an eye doctor or eye specialist at the start of the program. A spirometry test (a breathing test that measures lung function; the amount and/or speed of air that can be inhaled and exhaled) may be performed if your child is able to do the test.

If included in the program your child will need to come to the clinic on Day 1, Month 1, Month 3 and then every 3 months. On Months 3, 6, 9, 12 and then annually, a blood sample will be obtained to check your child's liver function. Your child will have another eye exam after 1 year of taking ETI. At each clinic visit your child will be asked how he/she is feeling and what medications he/she is taking. Your child's weight will be assessed to ensure the appropriate dose is administered.

4. What are the Possible Risks and Discomforts?

Your child will be monitored for possible side effects during the program. You should contact your child's program doctor or their primary care provider as soon as possible if you think your child is having a medical problem, side effect, or a change in his/her medical condition or health. You should seek immediate medical treatment for your child if you are unable to contact your child's program doctor or their primary care provider and you feel it is an emergency. Possible risks and discomforts are detailed below; however, there may be other risks and side effects that are not yet known.

Risks associated with Elexacaftor (ELX)/ Tezacaftor (TEZ)/ Ivacaftor (IVA) triple combination therapy (referred to as ELX/TEZ/IVA):

All drugs have the potential to cause side effects; the extent to which this occurs differs. To date, ELX/TEZ/IVA has been administered to more than 900 clinical trial participants with cystic fibrosis age 2 years and greater. In addition, ELX has been administered alone or in combination with TEZ/IVA to approximately 200 healthy volunteers.

The side effects associated with ELX/TEZ/IVA are listed or described in the text below. For the listed side effects, the percentages of people with cystic fibrosis in a large study who experienced these side effects are shown.

- Headache (17%)
- Diarrhea (13%)
- Upper respiratory tract infection (common cold) (12%)

Patient Number: _____

- Increased liver enzymes in blood (may be a sign of a liver problem) (11%)
- Rash (11%)
- Stomach ache (10%)
- Nasal congestion (9%)
- Increased blood enzyme called creatine phosphokinase (may be a sign of a muscle problem) (9%)
- Runny nose (8%)

Safety Monitoring in This Program:

In some study participants treated with ETI triple combination therapy, high liver enzymes (called ALT or AST) in the blood have been observed. Elevated liver enzymes may be a sign of liver injury. In this program, if your child has high levels of these enzymes your child may need to stop ETI. These abnormal liver enzymes may get better after ETI is stopped. Your child will have his/her blood drawn to check his/her liver enzymes during the program.

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

In severe cases, significant liver injury can potentially become permanent and even be life-threatening. In patients with advanced liver disease (for example, cirrhosis and/or portal hypertension), there is a greater risk for worsening of liver function. The worsening of liver function can lead to a need for liver transplant.

In some children or adolescents treated with IVA-containing regimens, abnormality of the eye lens (cataract) has been noted. A link between these medicines and cataracts is uncertain but cannot be excluded. Your child's doctor may perform eye examinations on your child prior to and during treatment with ETI.

In some study participants treated with ETI triple combination therapy, increases in blood pressure have been observed. Your child's blood pressure will be monitored during the program.

In some study participants treated with ETI triple combination therapy, rash has been observed. In study participants treated with ETI, rash was more commonly seen in women, especially those taking hormones to prevent pregnancy. In some cases, the rashes were severe, required treatment, or led to stopping of ETI. The rashes got better after ETI was stopped.

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

Patient Number: _____

Program Procedure Risks:

- **Spirometry:** If your child's lungs are tested, your child may feel the need to cough, feel short of breath, or dizzy during or after the test. Your child can stop if he/she feels any of these.
- **Blood sample collection:** When your child has his/her blood taken with a needle, it may feel like a pinch. It will hurt for short time, and sometimes the place where the needle was put might feel sore or look bruised. Some people may experience dizziness, upset stomach, or fainting when their blood is drawn. There is a small risk of infection. If the pain or redness continues or gets worse call your child's program doctor.

Drug Interaction Risks (medicines working with or against each other):

Almost all medicines can cause side effects. Many are mild, but some can become life threatening if they are not treated. The combination of ETI and any other medications, dietary supplements, natural remedies, and vitamins could be harmful to your child. It is very important that you tell your child's program doctor about every medicine, dietary supplement, natural remedy, and vitamin they are taking, or changes to what your child is taking, while they are in the program. There are certain herbal medications such as St. John's Wort, and certain fruits and fruit juices (such as grapefruit, or products made from them) that your child must not take during the program. Your child's program doctor will review these with you.

Unknown Risks:

There may be side effects that are not yet known. You should call your child's program doctor if you think your child is having any problem, even if not described above.

Confidentiality:

There is a small possibility that your or your child's name or other personal information could be seen by an unauthorized person.

5. Possible Benefits

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

6. Alternatives to Participation

Your child does not have to take part in this program. If you and your child do not want to participate in this program, other treatments include: Inhaled antibiotics, like tobramycin and aztreonam; anti-inflammatory drugs, like prednisone and ibuprofen; physical therapies, like a percussion vest or flutter valve; medications to help with digestion, like pancreatic enzymes; hypertonic saline. Please discuss other treatment options with your program doctor to see what is right for your child.

7. Voluntary Participation

You and your child's participation in this study is voluntary. If you and your child decide

Patient Number: _____

not to participate it will not change your or your child's relationship with your child's health care provider.

If you and your child decide to participate, you will be asked to sign a copy of this informed consent form. You and your child are free to stop your participation at any time. You do not have to give a reason and will not be penalized. If you and your child want to stop participation in the program, you must tell the doctor.

If you and your child decide to leave the program your child needs to have an exam by their doctor for safety reasons. You and your child can ask any questions about the program at any time.

8. Participant and Parent/Guardian Responsibilities

First, you will be asked to sign this consent form if you agree to your child be included in this program. If your child takes part in this program, you should follow the program procedures and your child should attend all the program visits. It is also important that your child takes the program medication as directed. You should report any side effects to your child's doctor. It is important that you tell the medical staff about any other medication your child is taking before and during the program including any over-the-counter medication, herbal/natural products or other folk remedies. There are also other medications that your child should not take while taking the program medication (your child's doctor will tell you about these medications).

9. Costs of Participating in This Program

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

10. Compensation for Participation

You will not be compensated for your child's participation. Vertex will not offer any payment to you or your child as a result of the development or commercial sale of any final product created as a result of the program or any research studies involving ETI, whether in combination or individually.

11. Treatment Related Injury

Neither Vertex nor your child's doctor has made any provisions to reimburse your child should he/she become physically sick or injured as a direct result of taking ETI. However, you do not give up any of your or your child's legal rights by signing this form. If your child experiences an injury or side effects, you should contact your program doctor at the number provided on the first page of this document.

12. Reasons Your Child May Be Discontinued

Your child's participation in the program can be ended at any time for any reason without your permission. Your child's participation in the program can be stopped for medical reasons, if he/she does not follow his/her doctor's instructions, or for any other

Patient Number: _____

reason as determined by your child's doctor or Vertex. Vertex also has the right to terminate the participation of your child's doctor in the program or the entire program at any time. The FAMHP or the Ethics Committee also has the right to terminate the program at this site at any time.

Normally, and unless terminated earlier, this program should continue until ETI is assessed by the European Medicines Agency and, in case of positive opinion and marketing authorization granted by the European Commission, is available in Belgium. In the event the program terminates for any reason or your child's participation in the program is ended, you should consult with your child's treating physician about what treatment options would be best for your child.

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

13. How Your Child's Information Will Be Used

In order to request that your child be included in this program, your child's doctor will submit an application to Vertex, which contains personal information, including health information, about your child. A unique identification number, rather than your child's name will be used on the application form and all MAP records. Only your child's doctor will have the link between your child's name and identification number. Vertex, and third parties working with Vertex to administer the program, will use such information only to verify your child's eligibility to receive ETI as part of the MAP and to administer the MAP. In the event you qualify for the MAP, Vertex will not receive any further information about your child unless your child's doctor requests a resupply or your child experiences an adverse event while in the MAP. Vertex is legally required to report any such adverse events to regulatory authorities (such as the United States Food and Drug Administration) and to analyze them for purposes of characterizing the safety of ETI.

You have been provided with an additional form, called the Privacy Notice and Consent for Managed Access Program, which describes how your information is collected and used in this MAP in more detail. You will need to sign the consent on that form to allow Vertex to use and share your child's personal data in order to participate in the MAP.

14. Your and Your Child's Rights/Whom to Contact

During this program, if you have questions, concerns or complaints about this program, or your child's rights as a participant, you may contact the program doctor or his/her staff at the telephone number on the first page of this document.

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

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

15. Consent to Participate in the Program

By signing below, you are documenting that you have read the information provided in

Patient Number: _____

this document, and what will be required of you and your child, and that you voluntarily agree with your child's doctor that you would like your child to be in the program.

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

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

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

By signing this Consent Form, you are not giving up any of your or your child's legal rights. You will be given a copy of this signed informed consent form for your own records.

Informed Consent Form

Title of Program:	ELX/TEZ/IVA Managed Access Program for Patients 2 Through 5 Years of Age With Cystic Fibrosis Who Have At Least One <i>F508del</i> Mutation in the <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)</i> Gene
Program Number:	VX22 445 908

You agree to the following statements:

- I have read this consent form.
- I have been given a chance to ask questions about this program.
- My questions have been answered to my satisfaction.
- I agree to my child's participation in this program.

Patient's name (print)

1. Parent's/Guardian's name (print)

Parent/Guardian relationship

Parent's/Guardian's Signature

Date

Time

Patient Number: _____

Witness's signature (if applicable) Date Time

2. Parent's/Guardian's name (print)

Parent/Guardian relationship

Parent's/Guardian's Signature Date Time

Witness's signature (if applicable) Date Time

Person Obtaining Consent

Consenter's name (print) Consenter's Role or Title

Consenter's signature Date Time

Numéro de patient : _____

Formulaire de consentement éclairé parent/représentant légal

Intitulé du programme :	Programme d'accès réglementé à ELX/TEZ/IVA pour les patients âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose et présentant au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
Promoteur du programme :	Vertex Pharmaceuticals Incorporated 50 Northern Avenue – Boston MA 02210-1862 – USA
Numéro du programme :	VX22-445-908
Nom du médicament :	Association à dose fixe (ADF) Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) en granulés en sachet et Ivacaftor en granulés en sachet pour administration orale.
Organisme de recherche :	PAREXEL Belgium SRL Avenue Pasteur 2 - 1300 Wavre - Belgique
Comité d'éthique principal :	_____
Nom du médecin du programme :	_____
Nom et adresse du site :	_____ _____ _____
N° de téléphone pendant les heures d'ouverture :	_____
N° d'urgence :	_____
N° de téléphone en dehors des heures d'ouverture :	_____

Numéro de patient : _____

1. Informations générales et objectif

Le présent formulaire de consentement éclairé est destiné aux parents ou représentants légaux de participants enfants atteints de mucoviscidose et âgés de 2 à 5 ans qui présentent au moins une mutation *F508del*.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated (« VERTEX ») a ouvert un programme d'accès réglementé (« PAR » ou le « programme ») pour répondre aux demandes non sollicitées de médecins souhaitant mettre elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (« ELX/TEZ/IVA » ou « ETI ») à la disposition de patients en particulier (ci-après les « patients éligibles ») atteints de mucoviscidose, sous la supervision du médecin traitant (le « médecin de votre enfant »), qui ont un besoin immédiat de soins médicaux et qui peuvent tirer bénéfice du traitement par ETI, mais qui n'ont pas accès à ETI ou à tout autre traitement satisfaisant, et qui ne peuvent pas participer à un essai clinique.

ETI aide les cellules pulmonaires à mieux fonctionner chez certains patients atteints de mucoviscidose. La mucoviscidose est une maladie génétique caractérisée par des sécrétions épaisses et visqueuses qui obstruent les voies respiratoires et le système digestif. ETI contribue à améliorer la respiration en renforçant la fonction pulmonaire. Il permet aux patients de ne pas tomber malades aussi souvent ou de prendre plus facilement du poids.

ETI est autorisé aux États-Unis (USA), au Canada, dans l'Union européenne (UE) et au Royaume-Uni (R-U) pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients à partir de 2 ans, ainsi qu'en Australie, en Israël et en Suisse chez les patients atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans présentant certaines mutations du gène de la mucoviscidose. Dans d'autres populations, ETI est un médicament expérimental. Le qualificatif « expérimental » signifie que le médicament n'a pas été approuvé par les autorités de santé et que sa sécurité et son efficacité font encore l'objet d'évaluations.

Renseignez-vous auprès du médecin du programme si vous voulez savoir dans quels pays ETI est actuellement approuvé pour les personnes vivant avec la mucoviscidose.

Si votre enfant remplit les critères d'admission au programme, Vertex fournira gratuitement ETI pendant la participation de votre enfant au programme.

Veillez lire attentivement le présent formulaire de consentement éclairé (« Formulaire de consentement »). Il explique les choses que votre enfant devra faire avant, pendant et après le programme. Si vous souhaitez que votre enfant participe au programme, vous devrez signer le présent formulaire de consentement. Un exemplaire du formulaire de consentement signé et daté, à conserver, vous sera remis.

2. Conception du programme

Avant l'inclusion dans le programme, le médecin de votre enfant évaluera si votre enfant remplit les critères d'admission au programme, il procédera notamment à des analyses

Numéro de patient : _____

sanguines pour contrôler la fonction hépatique de votre enfant. Pendant la période de traitement du programme, ETI sera administré, et le médecin de votre enfant surveillera si ETI est sûr et si votre enfant le tolère bien.

Comment votre enfant doit-il prendre ETI ?

La dose d'ETI correspond à 1 sachet de l'association à dose fixe (ADF) contenant ELX, TEZ et des granulés d'IVA à prendre le matin, ainsi que 1 sachet contenant des granulés d'IVA à prendre le soir.

Si votre enfant pèse moins de 14 kg	Si votre enfant pèse au moins 14 kg ou plus
Matin : ELX (80 mg), TEZ (40 mg) et IVA (60 mg)	Matin : ELX (100 mg), TEZ (50 mg) et IVA (75 mg)
Soir : IVA (59,5 mg)	Soir : IVA (75 mg)

Le traitement ETI sera administré à votre enfant par voie orale deux fois par jour, le matin et le soir en respectant un intervalle de 12 heures, mélangé à des aliments adaptés (le médecin du programme ou un membre du personnel vous expliquera comment faire). ETI doit être pris dans les 30 minutes avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Le contenu entier de chaque sachet de granulés oraux doit être mélangé avec 1 cuillère à café (5 ml) d'aliments mous ou de liquide adaptés à l'âge de votre enfant, et le mélange doit être consommé en entier. Voici des exemples d'aliments mous ou liquides qui peuvent être consommés : compotes de fruits ou purée de légumes, yaourts, eau, lait, jus. Les aliments doivent être à température ambiante ou en dessous. Chaque sachet est à usage unique. Une fois mélangé, il a été démontré que le produit était stable pendant 1 heure, il doit donc être ingéré pendant ce laps de temps.

Un repas ou une collation riche en graisses doit être consommé juste avant ou après la dose de toutes les formulations. Les repas ou les collations qui contiennent des graisses sont ceux préparés avec du beurre ou de l'huile ou qui contiennent des œufs, du fromage, des noix, du lait entier ou de la viande.

À la fin de la participation de votre enfant au programme, vous et le médecin du programme déterminerez si votre enfant continuera le traitement avec le produit commercial. Si votre enfant arrête le traitement par ETI de manière précoce, le médecin de votre enfant continuera de vous suivre, vous et votre enfant. Lorsque le médecin de votre enfant désigne l'ETI par « **médicament** », il parle de l'association d'elexacaftor, de tezacaftor et d'ivacaftor.

Nous ne savons pas combien d'enfants participeront à ce programme sur tous les sites.

Oubli de doses :

- Si la dose du matin est omise :
 - S'il s'est écoulé moins de 6 heures par rapport à l'heure de prise de la dose du matin, votre enfant doit prendre la dose le plus tôt possible avec un repas

Numéro de patient : _____

ou une collation riche en graisses. Votre enfant doit prendre la dose du soir à l'heure habituelle.

- S'il s'est écoulé plus de 6 heures par rapport à l'heure de prise de la dose du matin, votre enfant doit prendre la dose le plus tôt possible avec un repas ou une collation riche en graisses. Il est important que votre enfant NE prenne PAS la dose du soir.
- Si la dose du soir est omise :
 - S'il s'est écoulé moins de 6 heures par rapport à l'heure de prise de la dose du soir, votre enfant doit prendre la dose le plus tôt possible avec un repas ou une collation riche en graisses. Votre enfant doit prendre la dose du matin suivante à l'heure habituelle.
 - S'il s'est écoulé plus de 6 heures par rapport à l'heure de prise de la dose du soir, votre enfant NE DOIT PAS prendre la dose du soir oubliée. Votre enfant doit prendre la dose du matin suivante à l'heure habituelle.

Les doses du matin et du soir ne doivent pas être prises en même temps.

3. Visites d'examens et de contrôles du programme

Le médecin de votre enfant estime que votre enfant peut remplir les critères d'admission à ce programme et y participer. Avant l'inclusion dans le programme, le médecin de votre enfant examinera ses antécédents médicaux et vous posera des questions sur les médicaments que votre enfant a pris ou prend actuellement. Un échantillon de sang sera prélevé pour vérifier la fonction hépatique de votre enfant. Votre enfant pourra passer un examen ophtalmologique, réalisé par un ophtalmologue, au début du programme. Une spirométrie (un examen respiratoire qui évalue le fonctionnement des poumons ; le volume ou le débit d'air qui peut être inspiré et expiré) pourra être effectuée si votre enfant est en mesure de réaliser cet examen.

S'il est intégré au programme, votre enfant devra venir à la clinique les Jour 1, Mois 1 et Mois 3, puis tous les 3 mois. Les Mois 3, 6, 9 et 12, puis une fois par an, un échantillon de sang sera prélevé pour vérifier la fonction hépatique de votre enfant. Votre enfant passera un autre examen ophtalmologique après 1 an de traitement par ETI. Lors de chaque visite à la clinique, nous vous demanderons ainsi qu'à votre enfant comment il se sent et quels médicaments il prend. Votre enfant sera pesé pour s'assurer que la dose appropriée lui est administrée.

4. Quels sont les risques et les désagréments possibles ?

Pendant toute la durée du programme, votre enfant sera surveillé afin d'identifier d'éventuels effets indésirables. Vous devez contacter le médecin du programme de votre enfant ou son médecin traitant le plus rapidement possible si vous pensez que votre enfant a un problème d'ordre médical ou un effet indésirable, ou si vous pensez que sa maladie a évolué ou que son état de santé s'est modifié. Si vous ne parvenez pas à contacter le médecin du programme de votre enfant ou son médecin traitant et que vous pensez qu'il s'agit d'une urgence, demandez immédiatement un avis médical. Les risques et désagréments possibles sont répertoriés ci-dessous. Cependant, d'autres risques et effets indésirables encore inconnus peuvent exister.

Risques associés à la trithérapie par elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA) (désignée par ELX/TEZ/IVA) :

273125 VX22-445-908 Formulaire de consentement éclairé général parent/représentant légal Belgique Version 4.0 15déc2023 sur la base du FCE principal Version 3.0, langage du risque pour PAR basé sur ELX_TEZ_IVA IB v5.0 en date du 22juin2023, basé sur PGD v4.0

Numéro de patient : _____

Tous les médicaments peuvent entraîner des effets indésirables, et l'ampleur de ces effets diffère. À ce jour, ELX/TEZ/IVA a été administrée à plus de 900 participants d'essais cliniques atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus. En outre, ELX a été administré, en monothérapie ou en association avec TEZ/IVA, à environ 200 volontaires sains.

Les effets indésirables associés à ELX/TEZ/IVA sont répertoriés ou décrits ci-dessous. Le pourcentage de personnes atteintes de mucoviscidose qui ont présenté chacun de ces effets indésirables dans le cadre d'une étude de grande ampleur est précisé.

- Maux de tête (17 %)
- Diarrhée (13 %)
- Infection des voies respiratoires supérieures (rhume banal) (12 %)
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang (peut signaler un problème au foie) (11 %)
- Éruption cutanée (11 %)
- Maux d'estomac (10 %)
- Congestion nasale (9 %)
- Augmentation du taux d'une enzyme sanguine appelée créatine phosphokinase (peut signaler un problème musculaire) (9 %)
- Nez qui coule (8 %)

Surveillance de la sécurité dans le cadre de ce programme :

Chez certains participants à l'étude recevant la trithérapie par ETI, une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (appelées ALAT ou ASAT) dans le sang a été observée. Des taux d'enzymes hépatiques élevés peuvent être le signe d'une lésion du foie. Dans le cadre de ce programme, si votre enfant présente des taux élevés de ces enzymes, il devra peut-être arrêter le traitement par ETI. Ces anomalies des taux d'enzymes hépatiques peuvent s'atténuer après l'arrêt de ETI. Au cours du programme, votre enfant aura des prises de sang qui serviront à contrôler ses taux d'enzymes hépatiques.

En dehors des variations des résultats d'analyse biologique, les symptômes de lésions du foie ne sont pas spécifiques. Ils peuvent inclure une perte d'appétit, des maux d'estomac, une fatigue, des douleurs dans la partie supérieure droite du ventre, des vomissements, un assombrissement des urines ou un jaunissement du blanc des yeux ou de la peau. Avertissez le médecin de votre enfant s'il présente l'un de ces symptômes ou si quoi que ce soit d'autre d'inhabituel se produit.

Dans certains cas graves, des lésions significatives du foie peuvent devenir irréversibles, voire mettre la vie en danger. Chez les patients atteints d'une maladie du foie à un stade avancé (par exemple : cirrhose ou hypertension portale), il existe un risque accru d'aggravation de la fonction hépatique pouvant conduire à la nécessité d'une transplantation du foie.

Chez certains enfants ou adolescents recevant des traitements à base d'IVA, des anomalies du cristallin de l'œil (cataracte) ont été observées. Le lien entre ces

Numéro de patient : _____

médicaments et les cataractes est incertain, mais il ne peut pas être totalement écarté. Le médecin de votre enfant pourra procéder à un examen oculaire avant et pendant le traitement par ETI.

Chez certains participants à l'étude recevant la trithérapie par ETI, une augmentation de la pression artérielle a été observée. La pression artérielle de votre enfant sera surveillée pendant toute la durée du programme.

Chez certains participants à l'étude recevant la trithérapie par ETI, une éruption cutanée a été observée. Chez les participants à l'étude traités par ETI, les éruptions cutanées étaient plus fréquentes chez les femmes, en particulier lorsqu'elles prenaient des hormones contraceptives. Dans certains cas, les éruptions cutanées ont été graves, ont nécessité un traitement ou ont conduit à l'arrêt du traitement par ETI. Les éruptions cutanées ont régressé après l'arrêt de ETI.

ETI contient une très petite quantité de lactose, un sucre présent dans les produits laitiers. La quantité de lactose dans une seule dose est proche de celle contenue dans une cuillère à café de lait. Cette quantité de lactose a peu de risques de provoquer des symptômes chez les personnes intolérantes au lactose.

Risques liés aux procédures du programme :

- Spirométrie : si votre enfant passe cet examen, il aura peut-être besoin de tousser, pourra se sentir essoufflé ou présenter un étourdissement pendant ou après cet examen pulmonaire. Dans ce cas, votre enfant pourra faire une pause.
- Prélèvement d'échantillons de sang : votre enfant pourra ressentir comme un pincement durant la prise de sang à l'aide d'une aiguille. La douleur sera de courte durée, et l'endroit où l'aiguille a été insérée pourrait être sensible ou un bleu pourrait apparaître. Pendant une prise de sang, certaines personnes peuvent ressentir un étourdissement, avoir l'estomac dérangé ou s'évanouir. Il existe un léger risque d'infection. Si la douleur ou la rougeur persiste ou s'accroît, appelez le médecin du programme de votre enfant.

Risques d'interactions médicamenteuses (médicaments renforçant ou limitant l'action d'un autre médicament) :

Presque tous les médicaments peuvent provoquer des effets indésirables. La plupart d'entre eux sont d'intensité légère, mais certains peuvent, en l'absence de prise en charge, mettre la vie en danger. L'association d'ETI avec d'autres médicaments, compléments alimentaires, remèdes naturels et vitamines pourrait être nocive. Il est essentiel que vous informiez le médecin du programme de votre enfant de tout médicament, complément alimentaire, remède naturel ou vitamine que votre enfant prend et de toute modification de ce que votre enfant prend pendant sa participation au programme. Certains médicaments à base de plantes, notamment le millepertuis, et certains fruits et jus de fruits (par exemple, le pamplemousse ou les produits dérivés) ne

Numéro de patient : _____

doivent pas être pris pendant la participation au programme. Le médecin du programme de votre enfant les passera en revue avec vous.

Risques inconnus :

Certains effets indésirables peuvent être encore inconnus. Appelez le médecin du programme de votre enfant si vous pensez que votre enfant présente un problème, même cela n'a pas été décrit précédemment dans ce document.

Confidentialité :

Il existe un risque minime qu'une personne non autorisée ait accès à votre nom ou celui de votre enfant ou à d'autres données à caractère personnel.

5. Bénéfices possibles

Votre enfant peut ou non tirer un bénéfice médical direct de sa participation à ce programme.

6. Options alternatives à la participation

Votre enfant n'est pas obligé de participer à ce programme. Si vous et votre enfant ne souhaitez pas qu'il participe à ce programme, il existe d'autres traitements, notamment : des antibiotiques à inhaler, tels que la tobramycine et l'aztréoname, des médicaments anti-inflammatoires, tels que la prednisone et l'ibuprofène, des traitements à l'aide de dispositifs, tels qu'une veste à oscillations haute fréquence ou une valve de Heimlich, des médicaments d'aide à la digestion, tels que des enzymes pancréatiques, des solutions salines hypertoniques. Veuillez discuter des autres options thérapeutiques avec le médecin du programme afin de déterminer ce qui conviendrait à votre enfant.

7. Participation volontaire

Vous et votre enfant participez à cette étude de votre plein gré. Si vous et votre enfant décidez de ne pas y participer, cela ne changera en rien votre relation et celle de votre enfant avec son prestataire de soins de santé.

Si vous et votre enfant décidez de participer, il vous sera demandé de signer un exemplaire du présent formulaire de consentement éclairé. Vous et votre enfant êtes libres d'arrêter de participer à tout moment. Vous n'aurez pas à vous justifier et vous ne serez pas pénalisés. Si vous et votre enfant souhaitez arrêter de participer au programme, vous devez en informer le médecin.

Si vous et votre enfant décidez de quitter le programme, les médecins feront passer un examen à votre enfant pour des raisons de sécurité. Vous et votre enfant pouvez poser des questions sur le programme à tout moment.

8. Responsabilités des parents/représentants légaux

Vous devrez tout d'abord signer cette déclaration de consentement si vous acceptez que votre enfant soit inclus dans ce programme. Si votre enfant participe à ce programme, vous devez respecter les procédures, et votre enfant doit se rendre à chaque visite. Il est également important que votre enfant prenne les médicaments du programme tel que cela est indiqué. Vous devez signaler tout effet indésirable au médecin de votre enfant. Il est important que vous informiez le personnel médical de tout autre médicament que votre enfant prend avant et pendant le programme, y compris les médicaments sans ordonnance, les produits à base de plantes/naturels ou autres remèdes populaires. En outre, votre enfant ne devra pas consommer certains médicaments lorsqu'il prendra les médicaments du programme (le médecin vous dira de quels médicaments il s'agit).

9. Coûts de participation à ce programme

ETI sera fourni gratuitement à votre enfant pendant sa participation au programme. Vertex fournira gratuitement ETI à votre enfant, mais ne paiera pas pour les prestations du médecin du programme ni pour les examens et les médicaments que votre enfant recevrait dans le cadre de son traitement normal de la mucoviscidose.

10. Rémunération des participants

Vous ne serez pas rémunéré pour la participation de votre enfant. Vertex ne versera aucun paiement, ni à vous ni à votre enfant, du fait du développement ou de ventes commerciales de tout produit final élaboré à la suite du programme ou de toute étude de recherche impliquant ETI, que ce soit en traitement combiné ou en monothérapie.

11. Préjudices en lien avec le traitement

Vertex et le médecin de votre enfant n'ont pas prévu de dispositions pour dédommager votre enfant dans le cas où il tomberait malade ou subirait un préjudice en conséquence directe de la prise d'ETI. Cependant, vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux ni à ceux de votre enfant en signant ce formulaire.

Si votre enfant subit un préjudice ou présente des effets indésirables, vous devez contacter votre médecin du programme au numéro indiqué sur la première page du présent document.

12. Motifs d'arrêt de la participation de votre enfant au programme

La participation de votre enfant au programme peut être interrompue à tout moment, pour quelque raison que ce soit, sans votre accord. La participation de votre enfant au programme peut être interrompue pour des raisons médicales, si votre enfant ne respecte pas les consignes de son médecin ou pour toute autre raison déterminée par le médecin ou Vertex. Vertex a également le droit de mettre fin à la participation du médecin de votre enfant au programme ou à l'ensemble du programme à tout moment. La FAMHP ou le Comité d'éthique peuvent aussi mettre fin au programme sur ce site à tout moment.

En règle générale, et à condition qu'il n'ait pas été interrompu plus tôt, ce programme doit se poursuivre jusqu'à ce qu'ETI soit évalué par l'Agence européenne des médicaments et, en cas d'avis positif et d'autorisation de mise sur le marché accordée par la Commission européenne, jusqu'à ce qu'il soit disponible en Belgique. Dans le cas où le programme est interrompu pour quelque raison que ce soit ou si la participation de votre

Numéro de patient : _____

enfant s'arrête, vous devez consulter le médecin traitant de votre enfant pour déterminer quelles sont les meilleures options thérapeutiques pour votre enfant.

Si votre enfant est retiré du programme ou si le programme est achevé, Vertex n'est pas tenu de et ne continuera pas à fournir ETI à votre enfant. Si vous ou votre enfant décidez d'arrêter le programme, veuillez en informer immédiatement le médecin de votre enfant. Votre enfant devra revenir pour une visite de suivi à la clinique de son médecin pour évaluer son état de santé et pour rendre toutes les boîtes de médicaments vides, partiellement vides ou pleines.

13. Comment les informations de votre enfant seront-elles traitées ?

Pour demander que votre enfant soit inclus dans ce programme, son médecin soumettra à Vertex une demande contenant des informations à caractère personnel, y compris des informations de santé, concernant votre enfant. Un numéro d'identification unique, plutôt que les nom et prénom de votre enfant, sera utilisé sur le formulaire de demande et dans tous les dossiers du PAR. Seul le médecin de votre enfant pourra établir le lien entre les nom et prénom de votre enfant et le numéro d'identification. Vertex, et les tiers travaillant avec Vertex pour organiser le programme, utiliseront ces informations uniquement pour vérifier que votre enfant remplit les critères pour recevoir ETI dans le cadre du PAR et pour la gestion du PAR. Dans le cas où votre enfant remplit les critères d'admission au PAR, Vertex ne recevra aucune autre information le concernant, sauf si son médecin demande des informations complémentaires ou si votre enfant subit un événement indésirable lors du PAR. Vertex est tenu par la loi de signaler tout effet indésirable aux autorités réglementaires (p. ex., la Food and Drug Administration aux États-Unis) et d'analyser tout effet indésirable dans le but d'établir le profil de sécurité d'ETI.

Un formulaire additionnel appelé Politique de confidentialité et consentement au programme d'accès réglementé vous a été remis. Celui-ci décrit plus en détail la manière dont vos informations sont collectées et utilisées dans le présent PAR. Vous devrez signer ce formulaire de consentement pour autoriser Vertex à utiliser et à partager les données à caractère personnel de votre enfant pour qu'il puisse participer au PAR.

14. Vos droits et ceux de votre enfant/interlocuteurs

Lors de ce programme, si vous avez des questions, des préoccupations ou des réclamations concernant le programme ou les droits de votre enfant en tant que participant, vous pouvez contacter le médecin du programme ou son personnel au numéro de téléphone indiqué en première page de ce document.

Dans tous les cas, vous devez indiquer que votre enfant participe à un programme de recherche. Les dossiers de votre enfant contiendront des informations utiles au médecin de garde en lien avec ce programme.

Si vous avez des questions en lien avec les droits de votre enfant en tant que participant à un programme, vous pouvez contacter le médiateur des droits des patients de l'établissement de votre enfant. Si nécessaire, il/elle pourra vous mettre en contact avec le comité d'éthique de l'établissement de votre enfant.

15. Consentement à la participation au programme

En signant ci-dessous, vous confirmez avoir lu les informations fournies dans le présent document, avoir compris ce qu'il vous sera demandé à vous et à votre enfant, et vous

Numéro de patient : _____

confirmez accepter de votre plein gré, en concertation avec le médecin de votre enfant, que celui-ci participe au programme.

Vous confirmez que vous avez eu suffisamment de temps pour poser toutes les questions que vous avez pu avoir concernant le programme et que vous avez reçu des réponses satisfaisantes.

Vous reconnaissez que votre enfant est libre de quitter le programme à tout moment sans indiquer de motif et sans que cela n'ait de conséquences sur ses soins médicaux actuels et futurs. Vous acceptez que le médecin de votre enfant vous interroge/interroge votre enfant au sujet de ses antécédents médicaux/données médicales.

En signant le présent document, vous autorisez que les données à caractère confidentiel de votre enfant soient analysées, communiquées et utilisées comme décrit ci-dessus.

En signant le présent formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux ni à ceux de votre enfant. Une copie signée du présent formulaire de consentement éclairé vous sera remise.

Formulaire de consentement éclairé

Intitulé programme :	du	Programme d'accès réglementé à ELX/TEZ/IVA pour les patients âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose et présentant au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
Numéro programme :	du	VX22 445 908

Vous acceptez les déclarations suivantes :

- J'ai lu le présent formulaire de consentement.
- J'ai eu l'occasion de poser des questions sur ce programme.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes à mes questions.
- J'accepte que mon enfant participe à ce programme.

Nom du patient (en majuscules)

1. Nom du parent/représentant légal (en majuscules)

Lien avec le parent/représentant légal

Signature du parent/représentant légal

Date

Heure

Numéro de patient : _____

Signature du témoin (le cas échéant) Date Heure

2. Nom du parent/représentant légal (en majuscules)

Lien avec le parent/représentant légal

Signature du parent/représentant légal Date Heure

Signature du témoin (le cas échéant) Date Heure

Personne obtenant le consentement

Nom de la personne donnant son
consentement (en majuscules) Fonction ou titre de la personne donnant
son consentement

Signature de la personne donnant
son consentement Date Heure

Patiëntnummer: _____

Formulier voor geïnformeerde toestemming voor ouder/wettelijke voogd

Titel van het programma:	Managed access program voor ELX/TEZ/IVA voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar met cystische fibrose die ten minste één <i>F508del</i> -mutatie hebben in het <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)</i> -gen
Opdrachtgever van het programma:	Vertex Pharmaceuticals Incorporated 50 Northern Avenue – Boston MA 02210-1862 - VS
Programmanummer:	VX22-445-908
Naam geneesmiddel:	Zakje granulaat in de vaste dosiscombinatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) en zakje granulaat met ivacaftor, voor orale toediening.
Onderzoeksorganisatie:	PAREXEL Belgium SRL Avenue Pasteur 2 - 1300 Waver - België
Centrale ethische commissie:	_____
Naam programma-arts:	_____
Naam en adres van het centrum:	_____ _____ _____
Telefoonnr. overdag:	_____
Telefoonnr. voor noodgevallen:	_____
Telefoonnr. buiten kantooruren:	_____

1. Algemene informatie en doelstelling

Dit formulier voor geïnformeerde toestemming geldt voor ouders en/of voogden van kinderen met cystische fibrose in de leeftijd van 2-5 jaar die ten minste één *F508del*-mutatie hebben.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated ('VERTEX') heeft een managed access program ('MAP', een programma voor beheerde toegang, verder 'programma' genoemd) opgezet om in te gaan op ongevraagde verzoeken van artsen om elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ('ELX/TEZ/IVA' of 'ETI') beschikbaar te stellen voor gebruik door bepaalde patiënten (aangeduid als 'in aanmerking komende patiënten') bij wie cystische fibrose ('CF') is vastgesteld. De beschikbaarstelling gebeurt onder toezicht van de behandelend arts ('de arts van uw kind'), aan patiënten waarbij sprake is van een kritieke medische behoefte en die baat kunnen hebben bij behandeling met ETI, maar geen toegang hebben tot ETI of een andere bevredigende alternatieve therapie en niet kunnen deelnemen aan een klinisch onderzoek.

ETI helpt longcellen beter te werken bij sommige patiënten met CF. CF is een erfelijke aandoening waarbij de longen en het spijsverteringsstelsel verstopt kunnen raken met dik, kleverig slijm. ETI helpt de ademhaling te verbeteren door de longfunctie te verbeteren. Patiënten worden minder vaak ziek of komen gemakkelijker aan in gewicht.

ETI is goedgekeurd in de Verenigde Staten (VS), Canada, de Europese Unie (EU) en het verenigd Koninkrijk (VK) voor cystische fibrosepatiënten van 2 jaar en ouder, en in Australië, Israël en, Zwitserland voor CF-patiënten van 6 jaar en ouder met bepaalde mutaties in het CF-gen. In andere bevolkingsgroepen is ETI een onderzoeksgeneesmiddel; 'onderzoeks' betekent dat het geneesmiddel niet is goedgekeurd door de gezondheidsautoriteiten en nog wordt getest op veiligheid en werkzaamheid.

Als u wilt weten in welke landen ETI momenteel is goedgekeurd voor mensen met CF, vraag dit dan aan uw programma-arts.

Als uw kind is goedgekeurd voor het programma, stelt Vertex ETI gratis ter beschikking tijdens deelname van uw kind aan het programma.

Lees dit formulier voor geïnformeerde toestemming ('Toestemmingsformulier') zorgvuldig door. Hierin wordt uitgelegd wat uw kind moet doen vóór, tijdens en na het programma. Als u besluit dat u uw kind aan het programma wilt laten deelnemen, wordt u gevraagd dit toestemmingsformulier te ondertekenen. U krijgt een kopie van het ondertekende en gedateerde toestemmingsformulier om zelf te bewaren.

2. Opzet van het programma

Voordat uw kind in het programma wordt opgenomen, beoordeelt de arts of hij/zij in aanmerking komt voor het programma, inclusief bloedonderzoek om te controleren hoe goed de lever van uw kind werkt. Tijdens de behandelperiode van het programma wordt er ETI verstrekt en controleert de arts van uw kind de veiligheid en hoe uw kind ETI

Patiëntnummer: _____

verdraagt.

Hoe uw kind de ETI-dosis moet innemen

De dosering van ETI is 1 zakje met de vaste dosiscombinatie ELX-, TEZ- en IVA-granulaat 's ochtends en 1 zakje met IVA-granulaat 's avonds.

Als uw kind minder dan 14 kg weegt	Als uw kind minstens 14 kg of meer weegt
Ochtend: ELX (80 mg), TEZ (40 mg) en IVA (60 mg)	Ochtend: ELX (100 mg), TEZ (50 mg) en IVA (75 mg)
Avond: IVA (59,5 mg)	Avond: IVA (75 mg)

Uw kind neemt de dosering ETI twee keer per dag, 's ochtends en 's avonds ongeveer 12 uur uit elkaar, in via de mond, nadat het vermengd is met geschikte voeding (uw programma-arts of een medewerker zal u uitleggen hoe dit moet). De ETI moet binnen 30 minuten voor of na een maaltijd of een vethoudende snack worden ingenomen.

De volledige inhoud van elk zakje oraal granulaat moet worden gemengd met 1 theelepel (5 ml) zachte voeding of vloeistof die past bij de leeftijd en het mengsel moet volledig worden geconsumeerd. Enkele voorbeelden van zacht voedsel of vloeistof zijn gepureerd fruit of groenten, yoghurt, water, melk of sap. Het voedsel moet op kamertemperatuur of koeler zijn. Elk zakje is bedoeld voor eenmalig gebruik. Het is aangetoond dat het product na vermenging 1 uur stabiel blijft en daarom binnen deze tijd moet worden ingenomen.

Voor alle formules geldt dat vlak voor of vlak na toediening een vethoudende maaltijd of snack moet worden genuttigd. Voorbeelden van maaltijden of snacks die vet bevatten zijn maaltijden bereid met boter of olie of maaltijden die eieren, kaas, noten, volle melk of vlees bevatten.

Aan het einde van de deelname van uw kind aan het programma bepalen u en uw programma-arts of uw kind de behandeling met het commerciële product zal voortzetten. Als uw kind vroegtijdig stopt met het gebruik van ETI, zal de arts van uw kind opvolging doen voor u en uw kind. Als de arts van uw kind naar ETI verwijst als '**geneesmiddel**', betekent dit de combinatie elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor.

Het is niet bekend hoeveel kinderen in alle centra aan dit programma zullen deelnemen.

Gemiste doses:

- Als de ochtenddosis is gemist:
 - Als er 6 uur of minder is verstreken sinds de gemiste ochtenddosis van uw kind, moet uw kind de gemiste ochtenddosis zo snel mogelijk innemen met een vetrijke maaltijd of snack. Uw kind moet de avonddosis op het gebruikelijke tijdstip innemen.
 - Als er meer dan 6 uur is verstreken sinds uw kind de ochtenddosis heeft gemist, moet uw kind de gemiste ochtenddosis zo snel mogelijk innemen met een vetrijke maaltijd of snack. Het is belangrijk dat uw kind de avonddosis in dit geval NIET inneemt.
- Als de avonddosis is gemist:

Patiëntnummer: _____

- Als er 6 uur of minder is verstreken sinds de gemiste avonddosis van uw kind, moet het de gemiste avonddosis zo snel mogelijk innemen met een vetrijke maaltijd of snack. Uw kind moet de volgende ochtenddosis op het gebruikelijke tijdstip innemen.
- Als er meer dan 6 uur is verstreken sinds de gemiste avonddosis van uw kind, MAG uw kind de gemiste avonddosis NIET innemen. Uw kind moet de volgende ochtenddosis op het gebruikelijke tijdstip innemen.

De ochtend- en avonddosis mogen niet tegelijkertijd worden ingenomen.

3. Tests en controles tijdens de bezoeken van het programma

De arts van uw kind is van mening dat uw kind aan de vereisten voldoet om in aanmerking te komen voor deelname aan dit programma. Voordat uw kind aan het programma kan deelnemen, zal de arts de medische voorgeschiedenis van uw kind bekijken en u vragen naar alle geneesmiddelen die uw kind heeft ingenomen of momenteel inneemt. Er wordt een bloedmonster afgenomen om de leverfunctie van uw kind te controleren. Bij aanvang van het programma wordt uw kind onderzocht door een oogarts of oogspecialist. Er kan een spirometrietest (een ademtest die de longfunctie meet; de hoeveelheid en/of snelheid van lucht die kan worden in- en uitgeademd) worden uitgevoerd als uw kind daartoe in staat is.

Als uw kind in het programma is opgenomen, moet hij/zij op dag 1, in maand 1 en in maand 3 naar het ziekenhuis komen en vervolgens om de 3 maanden. In de maanden 3, 6, 9, 12 en vervolgens jaarlijks wordt een bloedmonster afgenomen om de leverfunctie van uw kind te controleren. Na 1 jaar gebruik van ETI zal uw kind opnieuw worden onderzocht. Bij elk bezoek aan het ziekenhuis worden u en uw kind gevraagd hoe het zich voelt en welke geneesmiddelen hij/zij inneemt. Het gewicht van uw kind wordt beoordeeld om te waarborgen dat de juiste dosis wordt toegediend.

4. Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken?

Uw kind wordt tijdens het programma gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen. Als u denkt dat uw kind een medisch probleem, bijwerking of een verandering in zijn/haar medische toestand of gezondheid heeft, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met de programma-arts van uw kind of zijn/haar huisarts. U moet uw kind onmiddellijk medisch laten behandelen als u niet in staat bent contact op te nemen met de programma-arts of de huisarts van uw kind en u denkt dat het om een noodgeval gaat. Mogelijke risico's en ongemakken zijn hieronder in detail beschreven; er kunnen echter ook andere risico's en bijwerkingen bestaan die tot op heden nog niet bekend zijn.

Risico's verbonden aan de drievoudige combinatietherapie met elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA):

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt verschilt. Tot op heden werd tijdens klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 900 deelnemers van 2 jaar en ouder met cystische fibrose. Daarnaast werd ELX alleen of in combinatie met TEZ/IVA toegediend aan ongeveer 200 gezonde vrijwilligers.

De bijwerkingen die met in verband worden gebracht zijn opgenomen of beschreven in de onderstaande tekst. Naast de opgesomde bijwerkingen zijn de percentages

Patiëntnummer: _____

weergegeven van mensen met cystische fibrose die tijdens een groot klinisch onderzoek met deze bijwerkingen te maken hadden.

- hoofdpijn (17%)
- diarree (13%)
- hogere luchtweginfectie (gewone verkoudheid) (12%)
- verhoogde leverenzymgehalten in het bloed (kan op een leverprobleem wijzen) (11%)
- huiduitslag (11%)
- buikpijn (10%)
- neusverstopping (9%)
- verhoogd gehalte van het enzym creatinefosfokinase in het bloed (kan wijzen op een spierprobleem) (9%)
- loopneus (8%)

Veiligheidstoezicht binnen dit programma:

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie ETI werden hoge leverenzymgehalten (ALAT of ASAT genoemd) in het bloed waargenomen. Verhoogde leverenzymen kunnen een teken zijn van leverschade. In dit programma kan het zijn dat als uw kind hoge waarden van deze enzymen heeft, hij/zij de inname van ETI moet stopzetten. Deze abnormale leverenzymwaarden kunnen zich herstellen nadat ETI is stopgezet. Tijdens het programma wordt bij uw kind bloed afgenomen om zijn/haar leverenzymen te controleren.

Behalve de veranderingen bij laboratoriumtests zijn symptomen van leverbeschadiging niet specifiek. Ze kunnen bestaan uit gebrek aan eetlust, maagklachten, vermoeidheid, pijn in de rechter bovenbuik, braken, donkere urine en/of gele verkleuring van de ogen of de huid. U moet de arts van uw kind informeren als u bij uw kind of uw kind bij zichzelf een van deze symptomen of iets ongewoons merkt.

In ernstige gevallen kan aanzienlijk leverletsel mogelijk permanent worden en zelfs levensbedreigend zijn. Bij patiënten met een gevorderde leveraandoening (bijvoorbeeld cirrose en/of portale hypertensie) is er een groter risico op verslechtering van de leverfunctie. De verslechtering van de leverfunctie kan een levertransplantatie noodzakelijk maken.

Bij sommige kinderen of jongeren die behandeld werden met formules met IVA, werd een afwijking aan de ooglens (cataract, algemener bekend als staar) vastgesteld. Het is niet zeker of er een verband bestaat tussen deze geneesmiddelen en het ontstaan van cataract, maar het kan niet worden uitgesloten. De arts van uw kind kan vóór en tijdens de behandeling met ETI enkele oogonderzoeken uitvoeren bij uw kind.

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie ETI werd een verhoogde bloeddruk waargenomen. De bloeddruk van uw kind zal tijdens het programma bewaakt worden.

273125 VX22-445-908 Generiek formulier voor België voor geïnformeerde toestemming van ouder/wettelijke voogd, versie 4.0 15Dec2023 gebaseerd op Master ICF Versie 3.0, Risk Language for MAP gebaseerd op ELX_TEZ_IVA IB v5.0 d.d. 22Jun2023 gebaseerd op PGD v4.0

Patiëntnummer: _____

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie ETI werd huiduitslag waargenomen. Bij onderzoeksdeelnemers die behandeld werden met ETI, werd huiduitslag voornamelijk waargenomen bij vrouwen, vooral bij vrouwen die hormonen namen om zwangerschap te voorkomen. In sommige gevallen was de huiduitslag ernstig en vereiste behandeling of stopzetting van ETI. De huiduitslag verminderde nadat ETI werd stopgezet.

ETI bevat een zeer kleine hoeveelheid lactose, een suiker die aangetroffen wordt in melkproducten. De hoeveelheid lactose in een enkele dosis komt ruwweg overeen met die van één theelepel melk. De kans is klein dat deze hoeveelheid lactose symptomen veroorzaakt bij mensen met lactose-intolerantie.

Risico's van de procedures tijdens het programma:

- **Spirometrie:** Wanneer de longen van uw kind getest worden, kan het zijn dat hij/zij de drang voelt om te hoesten of zich kortademig of duizelig voelt tijdens of na de test. Wanneer dit het geval is, mag hij/zij stoppen.
- **Bloedafname:** Wanneer bij uw kind bloed afgenomen wordt met een naald, kan hierbij een prik gevoeld worden. Het kan even pijn doen en soms kan de plaatst waar geprikt werd na afloop pijnlijk aanvoelen of een blauwe plek krijgen. Sommige mensen voelen zich duizelig, ervaren maagproblemen of vallen flauw wanneer er bloed wordt afgenomen. Er bestaat een klein risico van infectie. Als de pijn of roodheid blijft aanhouden of verergert, raadpleeg dan de programma-arts van uw kind.

Risico's van interactie met geneesmiddelen (geneesmiddelen die elkaar versterken of tegenwerken):

Bijna alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Veel bijwerkingen zijn mild, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als ze niet worden behandeld. De combinatie van ETI en andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke middelen en vitamines kan schadelijk zijn voor uw kind. Het is zeer belangrijk dat u de programma-arts van uw kind op de hoogte brengt van alle geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke middelen en vitamines die uw kind inneemt, of van veranderingen die daarin zijn aangebracht tijdens deelname van uw kind aan het programma. Er zijn bepaalde kruidengeneesmiddelen, zoals sint-janskruid, en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals pompelmoezen, of daaruit vervaardigde producten) die uw kind tijdens het programma niet mag innemen, drinken of eten. De programma-arts van uw kind zal dit met u bespreken.

Onbekende risico's:

Er kunnen zich bijwerkingen voordoen die tot op heden nog niet bekend zijn. Als u denkt dat uw kind een probleem heeft, dient u contact op te nemen met de programma-arts van uw kind, zelfs als het niet om een hierboven beschreven probleem gaat.

Patiëntnummer: _____

Vertrouwelijkheid:

Er is een kleine kans dat de naam of andere persoonlijke informatie van u of uw kind door een onbevoegd persoon kan worden ingezien.

5. Mogelijke voordelen

Er kan al dan niet een rechtstreeks medisch voordeel zijn voor uw kind door deelname aan dit programma.

6. Alternatieven voor deelname

Uw kind hoeft niet deel te nemen aan dit programma. Als u en uw kind niet aan dit programma willen deelnemen, zijn er nog andere behandelingen: inhalatie-antibiotica, zoals tobramycine en aztreonam; ontstekingsremmers, zoals prednison en ibuprofen; fysieke therapieën, zoals een percussievest of een flutterklep; medicatie die helpt bij de spijsvertering, zoals pancreasenzymen; hypertonische zoutoplossing. Bespreek andere behandelmogelijkheden met uw programma-arts om te zien wat geschikt is voor uw kind.

7. Vrijwillige deelname

Deelname van u en uw kind aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. Als u en uw kind besluiten om niet deel te nemen, verandert dit niets aan de relatie tussen u of uw kind en de zorgverlener van uw kind.

Als u en uw kind besluiten om deel te nemen, wordt u gevraagd een kopie van dit formulier te ondertekenen. Het staat u en uw kind vrij om de deelname op elk gewenst moment stop te zetten. U hoeft geen reden op te geven en zult niet worden bestraft. Als u en uw kind willen stoppen met deelname aan het programma, moet u dit aan de arts vertellen.

Als u en uw kind besluiten om het programma te verlaten, moet uw kind om veiligheidsredenen door een arts worden onderzocht. U en uw kind kunnen op elk moment vragen stellen over het programma.

8. Verantwoordelijkheden van de deelnemer en ouder/voogd

Eerst wordt u gevraagd dit toestemmingsformulier te ondertekenen als u ermee instemt dat uw kind aan dit programma deelneemt. Als uw kind deelneemt aan dit programma, moet u de procedures van het programma volgen en moet uw kind alle programmabezoeken bijwonen. Het is ook belangrijk dat uw kind de medicatie voor het programma inneemt zoals voorgeschreven. Bijwerkingen moeten gemeld worden aan de arts van uw kind. Het is belangrijk dat u het medisch personeel vertelt over alle andere geneesmiddelen die uw kind voor en tijdens het programma gebruikt, inclusief vrij verkrijgbare geneesmiddelen, kruiden/natuurlijke producten of andere volksmiddeltjes. Er zijn ook andere geneesmiddelen die uw kind niet mag innemen tijdens inname van de programmamedicatie (de arts van uw kind zal u over deze geneesmiddelen informeren).

9. Kosten van deelname aan dit programma

Er worden u geen kosten aangerekend voor de ETI die uw kind ontvangt tijdens deelname aan het programma. Vertex verstrekt ETI gratis aan uw kind, maar betaalt niet voor de diensten van de programma-arts of voor de tests en medicatie die uw kind normaal gesproken zou krijgen als onderdeel van de reguliere behandeling van zijn of haar CF.

10. Vergoeding voor deelname

U ontvangt geen vergoeding voor deelname van uw kind. Vertex zal u of uw kind geen enkele betaling aanbieden als resultaat van de ontwikkeling of commerciële verkoop van een eindproduct dat gecreëerd werd als resultaat van het programma of van enig onderzoek waarbij ETI, in combinatie of afzonderlijk, is betrokken.

11. Behandelingsgerelateerd letsel

Noch Vertex, noch de arts van uw kind heeft voorzieningen getroffen om uw kind te vergoeden indien hij/zij lichamelijk ziek wordt of letsel oploopt als rechtstreeks gevolg van het gebruik van ETI. Door dit formulier te ondertekenen doet u echter geen afstand van uw wettelijke rechten of die van uw kind.

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

12. Redenen waarom deelname van uw kind stopgezet kan worden

Deelname van uw kind aan het programma kan op elk moment om welke reden dan ook en zonder uw toestemming worden stopgezet. De deelname van uw kind aan het programma kan worden stopgezet om medische redenen, als hij/zij de instructies van zijn/haar arts niet opvolgt, of om enige andere reden zoals bepaald door de arts van uw kind of door Vertex. Vertex heeft ook het recht om de deelname van de arts van uw kind aan het programma of het hele programma op elk moment stop te zetten. Het FAGG of de ethische commissie heeft ook het recht om het programma in dit centrum om het even wanneer stop te zetten.

Normaal gesproken, en tenzij eerder stopgezet, moet dit programma worden voortgezet totdat ETI door het Europees Geneesmiddelenbureau is beoordeeld en, in geval van een positief advies en een door de Europese Commissie verleende vergunning voor het in de handel brengen, in België beschikbaar is. In het geval het programma om welke reden dan ook wordt stopgezet of de deelname van uw kind aan het programma wordt

Patiëntnummer: _____

beëindigd, dient u met de behandelend arts van uw kind te overleggen welke behandelmogelijkheden het meest geschikt zijn voor uw kind.

Als uw kind uit het programma wordt gehaald of het programma is beëindigd, heeft Vertex geen enkele verplichting om uw kind ETI te blijven geven en zal dit ook niet doen. Als u of uw kind besluit om met het programma te stoppen, dient u de arts van uw kind hiervan onmiddellijk op de hoogte te stellen. Uw kind zal worden gevraagd terug te komen voor een opvolgbezoek bij de arts van uw kind om zijn/haar gezondheid te evalueren en alle lege, gedeeltelijk lege en volle geneesmiddelenverpakkingen in te leveren.

13. Hoe de informatie van uw kind zal worden gebruikt

Om uw kind in dit programma op te nemen, zal de arts van uw kind een aanvraag indienen bij Vertex, die persoonlijke informatie, waaronder gezondheidsinformatie, over uw kind bevat. Op het aanvraagformulier en in alle MAP-dossiers zal een uniek identificatienummer worden gebruikt in plaats van de naam van uw kind. Alleen de arts van uw kind kent het verband tussen de naam en het identificatienummer van uw kind. Vertex en derde partijen die met Vertex samenwerken om het programma uit te voeren, zullen dergelijke informatie alleen gebruiken om na te gaan of uw kind in aanmerking komt voor ETI als onderdeel van het MAP (Managed Access Program) en om het MAP uit te voeren. Als u in aanmerking komt voor het MAP, ontvangt Vertex geen verdere informatie over uw kind, tenzij de arts van uw kind om een nieuwe levering verzoekt of uw kind tijdens het MAP een bijwerking ondervindt. Vertex is wettelijk verplicht dergelijke ongewenste bijwerkingen te melden aan de regelgevende instanties (zoals de Amerikaanse Food and Drug Administration) en deze te analyseren om de veiligheid van ETI te karakteriseren.

U hebt een bijkomend formulier ontvangen, genaamd de **Privacyverklaring en toestemming voor het Managed Access Program**, waarin meer in detail wordt beschreven hoe uw gegevens in dit MAP worden verzameld en gebruikt. U moet de toestemming op dat formulier ondertekenen om Vertex toe te staan de persoonsgegevens van uw kind te gebruiken en te delen om deel te nemen aan het MAP.

14. Uw rechten en die van uw kind/contactpersonen

Als u tijdens dit programma vragen, twijfels of klachten hebt over dit programma, of over de rechten van uw kind als deelnemer, kunt u contact opnemen met de programma-arts of zijn/haar medewerkers, via het telefoonnummer dat op de eerste pagina van dit document vermeld staat.

In alle gevallen moet u aangeven dat uw kind aan een programma deelneemt. Het dossier van uw kind bevat informatie die voor de arts van wacht nuttig is in verband met dit programma.

Als u vragen hebt over de rechten van uw kind als deelnemer aan een programma, kunt u contact opnemen met de ombudsman voor patiëntenrechten van de instelling van uw kind. Indien nodig kan hij/zij u in contact brengen met de ethische commissie van de instelling van uw kind.

Patiëntnummer: _____

15. Toestemming voor deelname aan het programma

Door hieronder te tekenen, geeft u aan dat u de informatie in dit document hebt gelezen en wat er van u en uw kind wordt verwacht, en dat u vrijwillig met de arts van uw kind instemt dat u wilt dat uw kind aan het programma deelneemt.

U onderschrijft dat u voldoende tijd hebt gekregen om alle nodige vragen over het programma te stellen en dat u een bevredigend antwoord op de vragen hebt gekregen. U onderschrijft dat u begrijpt dat uw kind het programma te allen tijde kan verlaten zonder opgaaf van redenen en zonder dat dit gevolgen heeft voor de medische zorg van uw kind, nu of in de toekomst. U gaat ermee akkoord dat de arts van uw kind naar de medische voorgeschiedenis/gegevens van uw kind kan vragen.

Door dit document te ondertekenen, geeft u toestemming om de vertrouwelijke informatie over uw kind in te kijken, openbaar te maken en te gebruiken zoals hierboven beschreven.

Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, geeft u geen van uw wettelijke rechten of die van uw kind op. U ontvangt een exemplaar van dit ondertekende formulier voor geïnformeerde toestemming voor uw eigen administratie.

Formulier voor geïnformeerde toestemming

Titel van het programma:	Managed access program voor ELX/TEZ/IVA voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar met cystische fibrose die ten minste één <i>F508del</i> -mutatie hebben in het <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)</i> -gen
Programmanummer:	VX22 445 908

U gaat akkoord met de volgende verklaringen:

- Ik heb dit toestemmingsformulier gelezen.
- Ik heb de kans gekregen om vragen te stellen over dit programma.
- Ik heb een bevredigend antwoord gekregen op mijn vragen.
- Ik ga akkoord met de deelname van mijn kind aan dit programma.

Naam patiënt (blokletters)

1. Naam ouder/voogd (blokletters)

Relatie ouder/voogd

Handtekening ouder/voogd

Datum

Tijd

Patiëntnummer: _____

Handtekening getuige (indien van toepassing)

DatumTijd

2. Naam ouder/voogd (blokletters)

Relatie ouder/voogd

Handtekening ouder/voogd

Datum

Tijd

Handtekening getuige
(indien van toepassing)

Datum

Tijd

Persoon die de toestemming verkrijgt

Naam van de persoon die
toestemming geeft (blokletters)

Functie of titel van de persoon die toestemming
geeft

Handtekening van de persoon die
toestemming geeft

Datum

Tijd