Formulaire de consentement éclairé

Titre du programme : Programme mondial d'accès précoce pour fournir du Tofersen aux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (*SOD1*)
Titre du programme court : Programme d'accès anticipé pour le Tofersen
Nom du promoteur du programme : Biogen Inc.
Adresse du promoteur du programme : 225 Binney St, Cambridge, Massachusetts, 02142, États-Unis
Centre du programme : <Nom du centre du programme>
Professionnel de santé traitant : <Nom du professionnel de santé traitant>

Introduction

Vous êtes invité(e) à participer à un programme d'accès anticipé. Ce formulaire vous informe sur le programme et ce qu'il implique pour vous. Afin de prendre une décision éclairée pour participer, vous devez connaître le but du programme, les procédures, les avantages et les risques liés au programme, les désagréments et les précautions prises. Ce processus est appelé « consentement éclairé ». Veuillez prendre le temps de lire attentivement les informations suivantes et d'en discuter avec d'autres. Veuillez demander à votre médecin traitant si quelque chose n'est pas clair ou si vous souhaitez obtenir plus d'informations. Le formulaire vous indique les noms des autres personnes que vous pouvez contacter si vous avez des questions.

La décision de participer vous appartient. Si vous ne participez pas, vous pouvez toujours obtenir des soins médicaux standard. Si vous participez, vous devrez apposer votre signature au bas de ce formulaire. En signant ce formulaire, vous indiquez que vous comprenez les informations contenues dans ce document et que vous acceptez de participer à ce programme. Vous recevrez une copie du formulaire signé.

Certaines personnes à qui l'on demande de participer au programme peuvent ne pas être en mesure de signer le formulaire de consentement pour elles-mêmes en raison de leur état de santé. Dans ce cas, une autre personne peut être invitée à signer ce formulaire. Cette personne doit être autorisée à donner son consentement. Tout au long de ce formulaire, « vous » fait toujours référence à la personne qui participe au programme.

1. En quoi consiste le programme et pourquoi est-il mis en place ?

Vous pourriez être admissible au programme parce que vous souffrez de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (gène *SOD1*) (*SOD1*-ALS).

Le but de ce programme est de fournir aux patients éligibles atteints de *SOD1*-SLA, à la demande de leur médecin, un accès rapide au Tofersen en dehors d'un programme clinique et d'un cadre commercial. Le Tofersen est un produit expérimental. Cela signifie qu'il fait l'objet d'études cliniques, mais n'a pas encore été approuvé pour une utilisation commerciale pour le traitement de la SLA-*SOD1* par l'autorité sanitaire responsable de l'approbation des médicaments dans votre pays.

Biogen est le promoteur du programme. Cela signifie que Biogen fournit du Tofersen aux centres.

Le programme est mis en œuvre dans environ 44 pays dans le monde. Dans tous les pays, environ 350 patients prendront part au programme.

2. Ma participation est-elle obligatoire ?

Non. Votre participation est entièrement volontaire. Si vous choisissez de ne pas participer ou de quitter le programme à tout moment, cela n'affectera pas vos soins médicaux habituels.

Si vous choisissez de participer, vous pouvez arrêter de participer au programme et arrêter de prendre du Tofersen à tout moment en informant votre médecin traitant. Vous n'êtes pas obligé(e) d'expliquer les raisons de votre arrêt, mais il serait utile pour votre médecin traitant de les connaître. Votre médecin traitant peut vous expliquer les autres options de soins qui s'offrent à vous.

Avant de décider de participer à ce programme, votre médecin traitant vous informera des autres options qui s'offrent à vous. Si vous décidez de ne pas participer, vous continuerez à recevoir le traitement prescrit par votre médecin traitant pour votre SLA ou continuerez à discuter des options de traitement avec lui. Vous pouvez être admissible à un autre programme de recherche et d'autres traitements pourraient être disponibles. Vous devriez discuter de cette option et des autres options de traitement avec votre médecin traitant.

Le médecin traitant peut discuter avec vous des risques et des bénéfices de ces traitements alternatifs. En outre, vous pouvez discuter de vos options avec vos autres médecins.

3. Que dois-je faire si je participe au programme ?

Si ce programme vous convient et que vous acceptez d'y participer, nous vous demanderons de lire et de signer ce formulaire. Après avoir signé ce formulaire, vous serez soumis(e) aux procédures décrites ci-dessous. Il est important de suivre les instructions du médecin traitant et de se présenter à l'hôpital/à la clinique aux heures convenues.

Aucune étude des interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le Tofersen. Par conséquent, le potentiel du Tofersen à affecter d'autres médicaments que vous prenez est inconnu.

Pendant le programme, vérifiez auprès de votre médecin traitant avant de prendre tout autre médicament, y compris des médicaments en vente libre, des produits à base de plantes ou des suppléments.

Vous n'êtes pas autorisé(e) à participer si vous participez à un essai clinique d'un médicament expérimental dans un délai spécifié après le début de ce programme d'accès anticipé (tel que défini par votre médecin traitant). C'est parce que des résidus de médicaments expérimentaux peuvent être toujours présents dans votre corps et nous ne savons pas comment cela affectera le traitement du programme ou vice versa. Si vous consultez d'autres professionnels de la santé, par exemple un autre médecin ou un dentiste, veuillez les informer que vous participez à ce programme d'accès anticipé.

À moins que le programme ne soit interrompu, votre participation au programme durera jusqu'à ce que le Tofersen reçoive l'autorisation de mise sur le marché ou devienne disponible dans le commerce pour la SLA-*SOD1*, selon les exigences de votre pays. Par la suite, vous pourrez accéder au Tofersen via les réseaux disponibles dans le commerce.

Le programme comprend une visite de sélection, des visites de traitement et une visite de suivi.

Visite de sélection: lors de la visite de sélection, votre médecin traitant évaluera si vous êtes admissible au programme en effectuant certains tests et procédures. Si vous êtes éligible, votre médecin traitant

demandera du Tofersen à Biogen ou à son représentant tiers. Il se peut que plusieurs semaines s'écoulent avant que votre médecin traitant ne reçoive le médicament du programme.

Afin de déterminer votre aptitude médicale au programme, le médecin traitant recueillera des informations et pourra effectuer des tests tels que les suivants :

- Antécédents médicaux : on vous posera des questions sur vos antécédents médicaux, c'est-à-dire toute autre maladie actuelle ou passée
- Autres médicaments et état de santé général : votre médecin traitant vous demandera comment vous vous sentez, si vous présentez des symptômes ou des problèmes et quels sont les médicaments que vous prenez
- Données démographiques : votre médecin traitant recueillera également des informations vous concernant, y compris votre date de naissance, votre sexe, et votre origine ethnique
- Examen physique : votre médecin traitant examinera votre état de santé général, y compris la mesure de votre taille et de votre poids
- Signes vitaux : la tension artérielle, la température et la fréquence cardiaque seront mesurées
- Échantillons de sang et d'urine de routine pour évaluer : votre état de santé général, le fonctionnement de vos organes et les cellules sanguines
- Test de grossesse : si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous passerez un test de grossesse, qui sera réalisé à l'aide d'une prise de sang

En outre, votre médecin traitant peut avoir besoin de prélever un échantillon de liquide céphalo-rachidien (LCR ; c'est-à-dire le liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière) de la moelle épinière à l'aide d'une procédure appelée ponction lombaire.

Ponction lombaire: il s'agit d'une procédure de routine au cours de laquelle votre médecin traitant placera une aiguille dans les espaces entre les os dans la partie inférieure de la colonne vertébrale pour prélever du LCR de la moelle épinière. Le LCR sera ensuite envoyé au laboratoire pour analyse.

Votre médecin traitant examinera les résultats des procédures de sélection pour déterminer si vous pouvez participer au programme. Si vous n'êtes pas éligible pour participer, votre médecin traitant vous dira pourquoi. Même si vous êtes éligible, vous pouvez ne pas recevoir de médicament – voir Section 10, « Le programme peut-il être arrêté ou puis-je en être retiré ? ».

Visites de traitement: Lors des visites de traitement, vous recevrez du Tofersen par ponction lombaire. Au cours de cette procédure, une aiguille sera insérée dans l'un des espaces entre les os du bas du dos dans le LCR. Le médicament est ensuite injecté par l'aiguille pendant 1 à 3 minutes. Les trois premières doses (également appelées doses d'attaque) seront administrées aux jours 0, 14 et 28. Dès lors, le médicament sera injecté tous les 28 jours (ou 4 semaines).

Au cours de chacune de ces visites, votre médecin traitant, ou un membre de l'équipe du centre, vous posera des questions sur votre état de santé général et sur vos autres médicaments. On vous posera des questions sur votre santé, comment vous vous sentez, votre niveau d'activité, tout symptôme ou problème que vous rencontrez, et on vous demandera des informations sur les médicaments que vous prenez.

Votre médecin traitant peut également effectuer des tests supplémentaires si nécessaire et vous les expliquera avant qu'ils ne soient effectués.

Visite de suivi ou d'arrêt: Au cours de la période de suivi après votre dernière dose de médicament du programme, ou si vous cessez de participer au programme, certaines ou toutes les évaluations énumérées ci-dessus peuvent être refaites. Si vous avez décidé d'interrompre le programme plus tôt, votre médecin traitant vous demandera pourquoi. Votre médecin traitant vous dira quels tests seront effectués.

Remarque: Il y a une certaine flexibilité en termes de calendrier pour certaines des visites. Le médecin traitant peut en discuter avec vous si nécessaire. Si vous tombez malade et ne pouvez pas subir d'évaluation(s) concernant l'administration du médicament, le dosage ou toute visite du programme peut être reporté jusqu'à ce que vous puissiez y participer en toute sécurité. Si cela se produit, nous en discuterons avec vous. Votre médecin traitant peut souhaiter effectuer d'autres évaluations qui ne sont pas répertoriées ici et vous les expliquera si cela est nécessaire.

À tout moment au cours du programme, vous êtes libre de vous retirer des visites et des évaluations du programme et/ou du traitement par Tofersen. Cela n'affectera pas les soins que vous recevez.

4. Qu'adviendra-t-il des échantillons dans le programme ?

Les échantillons prélevés au cours du programme, tels que les échantillons de sang, d'urine et de LCR, peuvent être conservés par le promoteur du programme aux fins du programme pendant une durée maximale de 25 ans après la fin du programme.

Les échantillons peuvent être utilisés par le promoteur du programme. Ils peuvent également être utilisés par les personnes travaillant pour le promoteur du programme pour aider à mener ou à gérer des recherches faisant partie d'études cliniques. Les échantillons peuvent être partagés avec ces parties.

Le promoteur du programme souhaite également conserver et utiliser les échantillons et éventuellement les partager avec d'autres chercheurs pour des recherches ne faisant pas partie du programme. Si cela se produit, il vous sera demandé si vous donnez votre autorisation pour ces activités de recherche au moyen d'un ou de plusieurs formulaires de consentement distincts. Certaines de ces recherches peuvent inclure une analyse de votre ADN ou peuvent impliquer la collecte d'échantillons supplémentaires. Tous les échantillons conservés, collectés, utilisés et partagés seraient étiquetés avec un code mais n'incluraient aucune information qui vous identifie directement, telle que votre nom. Si vous ne souhaitez pas donner votre consentement à la conservation d'échantillons et à l'utilisation ou au partage futur d'informations relatives à ces échantillons avec d'autres chercheurs, cela ne pose aucun problème et n'aura aucun impact négatif sur votre éligibilité à vous inscrire à ce programme.

5. Quels sont les effets secondaires et les risques possibles liés à la participation au programme ?

Il peut y avoir des effets secondaires du Tofersen qui sont actuellement inconnus ou qui sont imprévisibles. Tous les effets secondaires du Tofersen ne sont pas connus.

Les effets du Tofersen lorsqu'il est associé à d'autres médicaments ou substances, tels que l'alcool, peuvent ne pas être entièrement connus. Une combinaison de médicaments et d'alcool, ou d'autres substances, peut entraîner des réactions graves, voire mortelles. Par conséquent, vous devez toujours discuter de l'utilisation de tout médicament (médicaments en vente libre ou sur ordonnance, produits à base de plantes ou compliments alimentaires) ou de substances, telles que l'alcool ou les drogues récréatives, avec votre médecin traitant avant de prendre le Tofersen et pendant que vous êtes dans ce programme.

Certains effets secondaires peuvent disparaître peu de temps après que vous ayez arrêté de prendre le Tofersen, mais autres effets secondaires peuvent être de longue durée, permanents, graves, mettre la vie en danger ou même entraîner la mort. Chaque personne de ce programme sera surveillée attentivement pour tout effet secondaire, et le Tofersen peut être arrêté s'il est intolérable ou si des effets secondaires préoccupants se développent. Vous devriez parler à votre médecin traitant des effets secondaires que vous pourriez avoir pendant le programme.

Si des informations deviennent disponibles qui pourraient influencer votre décision de participer à ce programme, vous en serez informé(e) immédiatement. Vous pouvez toujours décider de continuer ou non de participer à ce programme. Parfois, il peut vous être demandé de signer un nouveau formulaire de consentement qui montre que vous avez été informé(e) des nouveaux risques et que vous acceptez de continuer à participer à ce programme.

NOMBRE DE PERSONNES TRAITÉES AVEC TOFERSEN

En date du 16 juillet 2021, environ 166 participants atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) ont reçu du Tofersen dans 2 études cliniques. Le Tofersen a été administré par voie intrathécale (une injection dans l'espace autour de la moelle épinière) dans l’étude 233AS101 (terminée) et l’étude 233AS102), qui est actuellement en cours.

EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES

Comme tous les médicaments, Tofersen peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Tous les effets secondaires du Tofersen ne sont pas connus, vous pouvez donc ressentir des effets indésirables qui ne sont pas répertoriés ici.

La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques étaient légers et les gens allaient mieux même s'ils n'arrêtaient pas de prendre du Tofersen.

Effets indésirables très fréquents (au moins 1 participant sur 10) qui se sont produits plus fréquemment chez les participants traités par Tofersen que chez les participants traités par placebo sont les suivants:

- Douleur (y compris les maux de dos ou les douleurs des membres)
- Douleurs musculaires ou articulaires
- Fatigue (se sentir fatigué)
- Augmentation du taux de globules blancs (cellules qui combattent l'infection) présents dans le LCR (liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière)

Effets indésirables fréquents (au moins 1 participant sur 100 mais moins de 1 participant sur 10) qui se sont produits plus fréquemment chez les participants traités par Tofersen que chez les participants traités par placebo sont les suivants:

- Augmentation du taux de protéines dans le LCR
- Raideur musculaire
- Douleur nerveuse

Étant donné que le Tofersen est administré par injection dans le canal rachidien à l'aide d'une procédure connue sous le nom de ponction lombaire, d'autres effets secondaires possibles liés à cette procédure peuvent survenir.

Effets secondaires graves potentiels

Les effets secondaires graves sont ceux qui peuvent vous obliger à aller à l'hôpital, qui peuvent mettre votre vie en danger, qui peuvent être médicalement importants ou qui peuvent entraîner la mort. En date du 16 juillet 2021, les effets indésirables graves suivants ont été rapportés dans les études cliniques avec Tofersen.

Effets indésirables fréquents (au moins 1 participant sur 100 mais moins de 1 participant sur 10):

- Myélite (inflammation de la moelle épinière) ou radiculite (irritation ou lésion des racines nerveuses). Si vous développez une nouvelle faiblesse, un engourdissement, des sensations anormales ou de la douleur, vous devez en informer votre médecin traitant.
- Œdème papillaire (gonflement du nerf à l'intérieur de l'œil). Si vous développez des changements de vision tels qu'une vision floue ou une perte de vision, vous devez en informer votre médecin traitant.

Effets indésirables peu fréquents (au moins 1 participant sur 1000 mais moins de 1 participant sur 100):

- Méningite non provoquée par une infection (inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau). Si vous développez des maux de tête, des douleurs ou des raideurs de la nuque, de la fièvre ou tout autre symptôme nouveau ou préoccupant, vous devez en informer votre médecin traitant.

Effets secondaires potentiels observés dans les études animales

Dans les études animales, le Tofersen a été administré à des singes et ces effets secondaires ont été observés:

- 2 singes ont eu moins de mouvement pendant une courte période de temps.
- Dans une étude à long terme sur des singes, 1 singe femelle a présenté des signes de crampes musculaires ou de tremblements (tremblements ou secousses incontrôlables), tremblements occasionnels (au cours des derniers mois de la phase de dosage) et un délai plus long que d'habitude pour se remettre de l'anesthésie. Ces effets secondaires se sont produits sur plusieurs jours de dosage.

Il a été supposé, bien que non confirmé, que ces effets secondaires étaient dus au Tofersen. Ces résultats se sont produits à une dose 3,5 fois plus élevée que la dose de 100 mg administrée aux humains.

Les études animales ne permettent pas toujours de prédire ce qui se passe chez les humains. Veuillez discuter avec votre médecin traitant si vous avez des questions.

RISQUES PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Dans les études avec des animaux gravides, le Tofersen n'a entraîné aucun effet sur sur la progéniture en développement chez la souris ou le lapin. Aucun effet du Tofersen sur le développement des souris n'a été observé avant ou après la naissance. Chez les souris mâles, des changements microscopiques ont été observés dans les testicules et l'épididyme lorsque le Tofersen a été administré à des doses 55 fois supérieures à la dose humaine. Cependant, il n'y a eu aucun effet sur la fertilité.

Il n'y a aucune expérience avec l'utilisation du Tofersen pendant la grossesse humaine.

Femmes

Nous ne connaissons pas les effets du Tofersen sur les bébés à naître. Par conséquent, il est important que vous ne tombiez pas enceinte pendant le programme et pendant au moins 5 mois après votre dernière dose de Tofersen. Vous ne pouvez participer à ce programme que si vous êtes ménopausée (vous n'avez plus vos règles), si vous êtes chirurgicalement stérile (on vous a enlevé les ovaires et/ou l'utérus) ou si vous utilisez des méthodes contraceptives efficaces.

Pour ce programme, les méthodes contraceptives suivantes sont considérées comme efficaces:

- Utilisation établie de méthodes contraceptives hormonales orales (par la bouche), injectées, implantées, intravaginales (par le vagin) ou transdermiques (par la peau)
- Mise en place d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou d'un système intra-utérin
- Vasectomie du partenaire sexuel masculin
- Méthodes barrière de contraception avec utilisation d'un spermicide: préservatif masculin ou féminin (diaphragme ou cape cervicale/capuchonnée) avec suppositoire/mousse/gel/film/crème spermicide

Votre médecin traitant discutera avec vous de la contraception. Pendant le programme de traitement, vous pouvez avoir besoin de subir des tests de grossesse supplémentaires à intervalles réguliers, tel que déterminé par votre médecin traitant. Vous devez arrêter le traitement de Tofersen et informer immédiatement votre médecin traitant si vous pensez être enceinte. Si vous tombez enceinte, votre médecin traitant vous demandera comment s'est déroulée votre grossesse.

Si vous allaitez, vous ne pouvez pas participer à ce programme car on ne sait pas si le Tofersen passe dans le lait maternel et s'il peut affecter votre bébé.

En outre, vous ne devez pas donner d'ovules pendant la prise de Tofersen et pendant au moins 5 mois après votre dernière dose de Tofersen.

En signant ce formulaire de consentement éclairé, vous confirmez qu'à votre connaissance, vous N'ÊTES PAS enceinte ou n'allaitez PAS un enfant. Si vous avez l'intention de devenir enceinte ou d'allaiter un enfant pendant le traitement par Tofersen ou pendant la période spécifiée par votre médecin traitant, veuillez en parler à votre médecin traitant.

RISQUE DE CANCER

Aucune étude animale n'a été réalisée pour déterminer si le Tofersen augmente le risque de cancer. À l'heure actuelle, nous ne savons pas si le Tofersen augmente le risque de développer un cancer chez l'homme.

AUTRES INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES

Vous devez informer votre médecin traitant avant de commencer le programme si vous avez des allergies afin que votre médecin traitant puisse vérifier si vous pouvez recevoir du Tofersen.

Aucune étude des interactions médicamenteuses chez l'homme n'a été menée avec le Tofersen. Le potentiel d'interaction médicamenteuse est inconnu. Vous devez informer votre médecin traitant avant de commencer le programme si vous prenez des médicaments qui réduisent la coagulation du sang (par

exemple, la warfarine ou l'héparine), ou tout autre médicament, ou si vous prévoyez de prendre des médicaments pendant le programme.

Pendant le programme, consultez votre médecin traitant avant de prendre tout autre médicament (médicaments en vente libre ou sur ordonnance, produits à base de plantes ou compliments alimentaires) ou des substances telles que l'alcool ou les drogues récréatives.

Vous devez informer votre médecin traitant si vous ressentez un effet secondaire, qu'il soit répertorié ici ou non. Si vous êtes inquiet(ète), contactez immédiatement votre médecin traitant.

RISQUES POSSIBLES ASSOCIÉS AUX PROCÉDURES DU PROGRAMME

Examen physique

Les examens peuvent causer de l'inconfort.

Procédure d'injection de ponction lombaire

La procédure de ponction lombaire peut provoquer une douleur, une rougeur, un gonflement, une sensibilité ou des ecchymoses au site d'injection et une infection. De plus, les fuites de LCR peuvent entraîner des maux de tête, des nausées, des vomissements et/ou des étourdissements (également appelés syndrome post-ponction lombaire). Très rarement, un nerf spinal peut être touché par l'aiguille, ce qui provoque une brève douleur lancinante dans la jambe.

Prélèvement d'échantillons de sang

Lorsque vous subissez un prélèvement sanguin, vous pouvez ressentir un certain inconfort, des ecchymoses et très rarement une infection à l'endroit où l'aiguille pénètre dans la peau. Vous pouvez également ressentir des étourdissements, des nausées ou des évanouissements pendant le prélèvement sanguin. Veuillez informer le médecin traitant si vous ne vous sentez pas bien après le prélèvement sanguin.

Contacts téléphoniques

Les contacts téléphoniques de suivi du médecin traitant peuvent devenir un fardeau.

Collecte de données personnelles

Il existe un risque que vous puissiez être identifié à partir de vos données du programme, mais nous faisons des efforts raisonnables pour protéger la confidentialité de vos informations identifiables comme décrit précédemment dans ce formulaire.

6. Quels sont les bénéfices possibles liés à la participation au programme ?

On espère que le traitement par le Tofersen vous sera bénéfique, mais cela ne peut être garanti et il se peut qu'il n'y ait aucun bénéfice direct pour vous. Les informations issues de ce programme peuvent aider les médecins à en savoir plus sur les effets secondaires associés au Tofersen, et nous espérons que ce que nous apprenons dans le programme pourra aider d'autres personnes atteintes de *SLA-SOD1* à l'avenir.

7. Quels sont les coûts de la participation au programme ?

Il n'y a pas de frais supplémentaires pour vous si vous participez au programme d'accès anticipé car vous recevrez le Tofersen gratuitement. Les visites de soins standard, les tests ou les procédures nécessaires à vos soins continus seront couverts par votre assurance, le cas échéant. Biogen ne fournira pas de soutien

financier supplémentaire pour la participation au programme et vous ne serez pas payé(e) pour votre participation à ce programme.

Si vous avez des questions sur les coûts liés à votre participation au programme ou sur le remboursement, veuillez vous adresser au médecin traitant.

8. Que faire si je subis un préjudice pendant la participation au programme ?

Le promoteur du programme (Biogen), l'hôpital/le centre clinique ou le médecin traitant ne sera pas responsable de tout préjudice (qu'il soit lié ou non au traitement). Sachez que votre payeur/assureur de soins de santé pourrait ne pas couvrir les coûts des préjudices ou des maladies connexes. Il n'est pas prévu de vous payer ou de vous donner une autre indemnisation pour un préjudice, le cas échéant. Cependant, vous ne perdrez aucun de vos droits légaux en signant ce document de consentement.

Si vous subissez un préjudice pendant que vous recevez du Tofersen, votre médecin traitant discutera avec vous des options de traitement médical disponibles. Si vous le souhaitez, vous pouvez faire effectuer ce traitement par un autre médecin agréé que vous pouvez sélectionner.

En cas d'urgence, consultez immédiatement un médecin.

9. Que se passe-t-il si de nouvelles informations sur le programme ou le médicament du programme deviennent disponibles ?

Parfois, de nouvelles informations sur le traitement du programme sont reçues. Vous serez informé(e) si des informations deviennent disponibles qui pourraient affecter votre volonté de continuer à participer au programme. Si cela se produit, vous en serez informé dès que possible et votre médecin traitant discutera si vous devez continuer le programme. Si vous décidez de ne pas continuer, votre médecin traitant prendra des dispositions pour que vos soins continuent. Si vous décidez de continuer dans le programme, on vous demandera peut-être de signer un nouveau formulaire de consentement.

En outre, si de nouvelles informations deviennent disponibles, votre médecin traitant peut arrêter votre participation sans votre consentement. Si cela se produit, les raisons seront expliquées et des dispositions seront prises pour que vos autres soins médicaux continuent.

10. Quelles sont mes autres options en plus de participer au programme ?

Vous n'êtes pas obligé(e) de participer à ce programme pour recevoir des soins pour votre affection. Si vous décidez de ne pas participer à ce programme ou si vous changez d'avis plus tard, il n'y aura aucune pénalité ni perte des avantages auxquels vous avez autrement droit.

11. Le programme peut-il être arrêté ou puis-je en être retiré(e) ?

Vous pouvez être retiré(e) du programme même si vous êtes prêt(e) à continuer.

Votre participation à ce programme peut être interrompue à tout moment et sans votre consentement, si l'un des événements suivants se produit :

- Le médecin traitant décide que c'est mieux pour vous parce que votre état s'est aggravé ou que rester dans le programme est nocif pour vous
- Le programme s'est arrêté
- Biogen décide que vous ou le médecin traitant n'avez pas suivi les instructions/directives du programme

- Biogen, les autorités réglementaires ou le conseil d'administration de l'hôpital décident d'arrêter le programme
- Il y a une pénurie de Tofersen ou le nombre maximum de personnes a été inscrit au programme
- Une médecine alternative et efficace devient disponible
- Le Tofersen devient disponible dans le commerce pour votre affection dans votre pays ou vous vivez dans un pays où les réglementations locales exigent que le programme soit arrêté au moment de l'approbation locale
- Vous déménagez, ce qui fait que votre lieu de résidence principal est à l'extérieur du pays dans lequel vous receviez un traitement dans le cadre de ce programme d'accès anticipé
- Il peut y avoir d'autres raisons de vous retirer du programme que nous ne connaissons pas pour le moment

Vous pouvez arrêter de participer à ce programme à tout moment sans donner de raison. Si vous souhaitez arrêter, veuillez en informer immédiatement votre médecin traitant. Quitter ce programme ne vous empêchera pas d'obtenir des soins médicaux standard. Si vous quittez le programme, Biogen et votre médecin traitant peuvent continuer à utiliser les informations de santé qu'ils ont recueillies à votre sujet, si cela est nécessaire pour ce programme. Si vous décidez d'arrêter de participer au programme, vous devez d'abord nous en parler, afin que nous puissions planifier une dernière visite.

Si le médecin traitant détermine qu'un retrait soudain du programme pourrait poser un problème de sécurité, vous devrez peut-être rester sous les soins du médecin traitant pendant un certain temps.

Si vous décidez de participer à ce programme, il est important que vous procédiez comme suit :

- Suivez toutes les instructions, y compris en gardant toutes les visites programmées
- Répondez honnêtement à toutes les questions (y compris les antécédents médicaux), parlez-nous de tous les médicaments que vous prenez actuellement et signalez tout effet secondaire
- Ne participez à aucun autre programme de recherche ou programme d'accès anticipé sans l'approbation de votre médecin traitant

Dans certains pays, les lois et réglementations exigent que le programme d'accès anticipé s'arrête lorsqu'un médicament reçoit une approbation réglementaire ou une couverture dans le cadre d'un programme national d'assurance maladie. Lorsque ces lois et réglementations existent, Biogen ne continuera pas à fournir du Tofersen gratuitement aux patients dans un pays où le Tofersen est couvert par le programme d'assurance maladie de ce pays après la fermeture du programme d'accès anticipé dans ce pays.

12. Que se passe-t-il lorsque le programme s'arrête ?

Au moment de la fin du programme, les patients inclus dans le programme doivent passer au médicament disponible sur le marché. Si le médicament n'est pas disponible sur le marché belge dans l'indication du programme, vous continuerez à recevoir le médicament.

13. Confidentialité : comment mes informations personnelles seront-elles utilisées ?

Le médecin traitant collectera, enregistrera et utilisera des « données personnelles » (c'est-à-dire toute information relative à une personne physique identifiée ou identifiable) vous concernant aux fins du programme. Vos données personnelles collectées pendant le programme peuvent inclure des informations sensibles sur votre santé ou votre état physique ou mental, des informations de santé contenues dans vos dossiers médicaux, et d'autres données personnelles telles que votre nom, adresse, numéro de téléphone, date de naissance et sexe.

Un « responsable du traitement » est la partie qui détermine les finalités et les moyens par lesquels vos données personnelles sont traitées. Biogen et le site du programme sont tous deux les responsables du traitement de ce programme. Le représentant de Biogen pour la protection des données de l'Union européenne (UE), tel que requis par la loi européenne sur la protection des données, est sa société affiliée Biogen GmbH de Riedenburger Straße 7, 81677, Munich, Allemagne.

Quelle est la base légale du traitement de vos données personnelles dans le programme ?

Toutes les données personnelles collectées à votre sujet dans le cadre de ce programme seront traitées sur la base de votre consentement et ne seront utilisées qu'aux fins décrites dans ce formulaire de consentement éclairé. Le programme ne peut pas être exécuté sans la collecte et le traitement de données personnelles, vous ne pouvez donc participer au programme que si vous acceptez le traitement de vos données personnelles tel que décrit dans ce document.

Vous avez le droit de retirer votre consentement au traitement de vos données personnelles à tout moment, sans que cela n'affecte la licéité du traitement fondé sur le consentement avant son retrait.

Comment partageons-nous vos informations ?

Pendant le programme, vos données personnelles collectées, y compris les dossiers médicaux, peuvent être divulguées à Biogen, à son représentant assistant au programme, aux responsables du traitement du programme et aux auditeurs, aux autorités sanitaires gouvernementales ou réglementaires ou aux comités d'éthique indépendants. Vos dossiers médicaux seront examinés uniquement à l'hôpital afin de vérifier les informations et les procédures du programme clinique, tout en garantissant votre confidentialité.

Biogen a engagé Clinigen Healthcare Limited de Pitcairn House, Crown Square, Centrum 100, Burton on Trent, Staffordshire, DE14 2WW, Royaume-Uni (« **Clinigen** ») pour agir en son nom afin de gérer l'administration du programme. Clinigen collectera, au nom de Biogen, vos données personnelles afin de : (a) vous inscrire au programme ; (b) gérer efficacement le programme et fournir le produit ; (c) obtenir un aperçu de la participation, des activités et des rapports sur la sécurité en ce qui concerne les obligations de rapport sur la sécurité des patients ; (d) permettre à Biogen de se conformer à ses responsabilités réglementaires, y compris les obligations réglementaires et de rapport de sécurité ; (e) permettre à Clinigen de se conformer à ses responsabilités contractuelles soutenant la conformité de Biogen aux responsabilités réglementaires de Biogen, y compris les obligations réglementaires et de rapport de sécurité ; et (f) se conformer à l'obligation contractuelle de Clinigen de valider chaque patient et d'effectuer des contrôles de licence d'importation.

Toutes les informations du programme peuvent être publiées ou envoyées aux autorités sanitaires réglementaires ou aux assurances maladie de votre pays ou d'autres pays où l'approbation réglementaire ou le paiement du médicament est requis. Votre identité ne sera divulguée qu'avec votre permission, sauf si cela est nécessaire pour les intérêts vitaux de la sécurité.

Les dossiers médicaux des participants au programme sont conservés et traités de manière confidentielle.

Une description de ce programme peut être disponible en ligne si la législation locale l'exige. Ces informations n'incluront pas d'informations permettant de vous identifier.

Le programme peut être diffusé lors de réunions scientifiques et publié dans des revues pour informer d'autres médecins et professionnels de la santé. Votre identité restera confidentielle dans toute publication ou présentation.

Plusieurs personnes et organisations peuvent consulter ou recevoir vos données personnelles identifiables. Ils auront besoin de ces informations pour examiner les données. Ces groupes comprennent :

- Les membres de l'équipe de votre programme/centre de traitement
- Le professionnel de la santé qui vous traite pour votre SLA-*SOD1* ou d'autres conditions médicales si ce médecin est quelqu'un d'autre que le médecin traitant
- Les membres du comité d'éthique indépendant ou des autorités de santé réglementaires qui ont la responsabilité de protéger les patients humains
- Les personnes de Biogen, ses filiales ou sociétés, et les laboratoires qui travaillent pour eux, y compris les groupes qui examinent la sécurité de ce programme
- L'autorité sanitaire réglementaire locale

Qu'advient-il de mes données si je signale un effet indésirable ?

Si vous pensez avoir subi un préjudice en participant au programme ou si vous souffrez d'un effet indésirable (appelé « événement indésirable »), votre médecin traitant partagera ces informations sur l'événement indésirable, y compris vos données de santé, avec Biogen. Il s'agit d'une exigence légale en vertu des lois sur les rapports de sécurité. Biogen signalera ensuite l'événement indésirable aux bases de données de sécurité nationales, européennes et internationales pertinentes, conformément aux lois applicables.

Mes données personnelles seront-elles transférées hors d'Europe ?

Certains des transferts mentionnés dans les sections précédentes incluront des transferts vers des pays en dehors de votre pays et de l'Espace économique européen (EEE). Biogen prend les mesures appropriées pour s'assurer que vos données personnelles sont correctement protégées en cas de transfert international, notamment en mettant en place des clauses contractuelles types ou d'autres mesures adéquates pour assurer un niveau adéquat de protection des données. À votre demande, Biogen vous fournira de plus amples informations sur tout accord de transfert de données avec des destinataires internationaux.

Combien de temps mes données personnelles seront-elles conservées ?

Vos données personnelles seront conservées au maximum 25 ans après la fin du programme. Étant donné que la sécurité des patients est primordiale, Biogen conservera indéfiniment toutes les informations qu'elle recueille à la suite d'un rapport d'événement indésirable pour s'assurer qu'elle peut surveiller en permanence la sécurité de ses produits au fil du temps.

Quels sont vos autres droits en matière de protection des données ?

Vous pouvez contacter le médecin traitant et/ou Biogen à tout moment pour exercer les droits suivants en vertu de la loi sur la protection des données :

- Accéder et recevoir vos données personnelles ou demander des informations sur les données personnelles que nous détenons à votre sujet
- Nous demander de restreindre notre traitement de vos données personnelles ou de vous opposer à notre traitement
- Demander que vos données personnelles soient fournies de manière transportable ; et
- Nous demander de corriger ou d'effacer les informations que nous détenons à votre sujet.

Veuillez noter que certains de ces droits sont limités par la loi sur la protection des données en vigueur et que nous avons le droit de collecter, traiter et conserver vos données personnelles pour remplir nos obligations légales. Vous pouvez, si vous le jugez nécessaire, déposer une plainte auprès de votre autorité locale de protection des données si vous estimez que vos droits en matière de protection des données ont été violés.

Si vous avez des questions sur le traitement de vos données personnelles ou l'exercice de vos droits liés à ces données, veuillez contacter :

- De préférence, votre médecintraitant dont les coordonnées sont indiquées ci-dessous dans ce document
- Délégué à la protection des données de Biogen, à l'adresse suivante : privacy@biogen.com
- Le délégué à la protection des données du [Centre du programme] : [Coordonnées du DPD à renseigner par site]

14. Qui puis-je contacter si j'ai des questions ou des préoccupations concernant le programme ou si j'ai besoin de plus d'informations ou d'aide ?

Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant le programme, vous pouvez appeler l'une des personnes énumérées ci-dessous. Vous pouvez appeler pour toute question liée au programme, avant ou après avoir signé ce formulaire. Cela inclut les plaintes ou les questions concernant vos droits en tant que participant au programme ou si vous pensez avoir subi une blessure liée à la recherche.

Médecin traitant : <Nom du médecintraitant>
Téléphone : <Numéro de téléphone du médecin traitant>

Coordinateur du programme : <Nom du coordinateur du programme>
Téléphone : <Numéro de téléphone du coordinateur du programme>

Si vos questions portent sur la planification des rendez-vous du programme, le coordinateur du programme est la meilleure personne à appeler.

Merci d'avoir lu ceci et d'avoir envisagé de participer à ce programme d'accès anticipé.

Formulaire de consentement

Titre du programme : Programme mondial d'accès précoce pour fournir du Tofersen aux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (*SOD1*)
Titre du programme court : Programme d'accès anticipé pour le Tofersen
Nom du promoteur du programme : Biogen Inc.

Adresse du promoteur du programme : 225 Binney St, Cambridge, Massachusetts, 02142, États-Unis
Centre du programme :
Médecin traitant :
Je confirme les informations suivantes :

• J'ai lu et compris la fiche d'information du programme d'accès anticipé ci-dessus et j'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation.	*Initiales du patient*
• Je suis satisfait(e) des réponses données à toutes mes questions.	*Initiales du patient*
• J'accepte volontairement de participer à ce programme, de suivre les procédures du programme et de fournir les informations nécessaires au professionnel de la santé traitant ou à d'autres membres du personnel, comme demandé.	*Initiales du patient*
• Je comprends que je suis libre de me retirer de ce programme à tout moment sans donner de raison et sans que mes soins médicaux ou mes droits légaux soient affectés.	*Initiales du patient*
• J'ai reçu une copie de cette fiche d'information et du formulaire de consentement à conserver pour moi.	*Initiales du patient*
• J'accepte que si le médecin traitant n'est pas mon médecin traitant, mon médecin traitant peut être informé de ma participation à ce programme et demander des informations médicales à mon sujet.	*Initiales du patient*
• J'accepte que mes échantillons soient prélevés et utilisés comme décrit dans cette fiche d'information.	*Initiales du patient*
• J'accepte que mes données personnelles et les données personnelles sensibles, y compris les données concernant ma santé, qui sont collectées et utilisées dans le cadre de ce programme, soient examinées, traitées et divulguées par et à Biogen et ses représentants autorisés aux fins décrites dans ce formulaire.	*Initiales du patient*

En signant ce document, j'accepte que mes données personnelles, y compris les données concernant ma santé, soient collectées, utilisées et traitées comme décrit dans le formulaire de consentement.

Je comprends que je pourrais également être contacté(e) à une ou plusieurs dates ultérieures pour obtenir mon autorisation dans le cadre de ce programme ou de tout programme connexe.

En signant ce document, j'accepte de participer à ce programme, tel qu'énoncé dans cette fiche d'information et formulaire de consentement. J'accepte d'autoriser des mesures d'urgence pour permettre la conduite du programme dans des circonstances exceptionnelles.

_____
Mon nom (ou le nom de mon représentant légal)

_____ _____
Signé (par moi ou mon représentant légal) Date

Médecin traitant/Représentant autorisé

Je, soussigné, ai expliqué entièrement et soigneusement le programme à ce patient et/ou son représentant légalement autorisé et certifie qu'au meilleur de ma connaissance, il/elle comprend clairement la nature, les risques et les avantages de leur participation à ce programme.

Je confirme que le patient et/ou le représentant légal a eu la possibilité de poser des questions sur le programme, et que j'ai répondu à toutes ses questions correctement et au mieux de mes capacités.

Je confirme que le patient n'a pas été contraint de donner son consentement et que le consentement a été donné librement et volontairement.

Une copie de ce formulaire d'information et de consentement a été remise au patient.

_____
Nom de la personne qui mène la discussion sur le consentement éclairé

_____ _____
Signature de la personne qui mène la discussion sur le consentement éclairé Date

Informatie- en toestemmingsformulier

Programmatitel: Globaal programma voor vroege toegang om Tofersen ter beschikking te stellen van patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS) geassocieerd met een mutatie in een gen dat superoxide dismutase 1 (*SOD1*) wordt genoemd
Korte programmatitel: Programma voor vroege toegang Tofersen
Naam programmasponsor: Biogen Inc.
Adres programmasponsor: 225 Binney St, Cambridge, Massachusetts, 02142, Verenigde Staten
Programmalocatie: <Naam programmalocatie>
Behandelend arts: <Naam behandelend arts>

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een programma voor vroege toegang. Dit formulier vertelt u meer over het programma en wat het inhoudt voor u. Voordat u een geïnformeerde beslissing voor deelname neemt, is het belangrijk dat u begrijpt wat het doel is van het programma, wat de procedures zijn, wat de voordelen, risico's en ongemakken zijn en welke voorzorgsmaatregelen genomen zullen worden. Dit proces wordt 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Gelieve de tijd te nemen om de volgende informatie aandachtig te lezen en met anderen te bespreken. Vraag het aan uw behandelend arts indien er iets niet duidelijk is voor u of indien u meer informatie zou willen. Op het formulier staan de namen van andere personen die u kunt contacteren als u vragen heeft.

U bepaalt zelf of u wilt deelnemen. Als u niet deelneemt krijgt u nog steeds de standaard medische verzorging. Als u deelneemt, dient u dit formulier onderaan te tekenen. Door dit formulier te ondertekenen, geeft u aan dat u de informatie in dit document begrijpt en akkoord gaat met deelname aan dit programma. U zult een kopie van het ondertekende formulier ontvangen.

Sommige mensen aan wie wordt gevraagd deel te nemen aan het programma, kunnen vanwege hun medische toestand het toestemmingsformulier niet voor zichzelf ondertekenen. In dat geval kan een andere persoon worden gevraagd om dit formulier te ondertekenen. Deze persoon moet gemachtigd zijn om toestemming te geven. In dit formulier verwijst "u" altijd naar de persoon die deelneemt aan het programma.

1. Wat is het programma en waarom wordt het uitgevoerd?

U kunt in aanmerking komen om deel te nemen aan het programma omdat u lijdt aan amyotrofische laterale sclerose (ALS) geassocieerd met een mutatie in een gen dat superoxide dismutase 1 (*SOD1*) (*SOD1*-ALS) wordt genoemd.

Het doel van dit programma is in aanmerking komende patiënten met *SOD1*-ALS op verzoek van hun behandelend arts vroegtijdige toegang te geven tot Tofersen buiten een klinisch programma en een commerciële setting. Tofersen is een onderzoeksgeneesmiddel. Dit betekent dat het wordt onderzocht in klinische studies maar nog niet is goedgekeurd voor commercieel gebruik voor de behandeling van *SOD1*-ALS door de Gezondheidsinstantie die verantwoordelijk is voor de goedkeuring van geneesmiddelen in uw land.

Biogen is de sponsor van het programma / financiert het programma. Dit betekent dat Biogen Tofersen verstrekt aan de instellingen.

Het programma wordt wereldwijd in ongeveer 44 landen uitgevoerd. In alle landen samen zullen ongeveer 350 patiënten aan het programma deelnemen.

2. Moet ik deelnemen?

Nee, uw deelname is volledig uw eigen keuze. Als u ervoor kiest om niet deel te nemen of om het programma op een bepaald moment te verlaten, zal dit geen invloed hebben op uw gebruikelijke medische zorg.

Als u ervoor kiest om deel te nemen, kunt u op elk moment uw deelname stopzetten en stoppen met Tofersen te nemen door uw behandelend arts hiervan op de hoogte te brengen. U hoeft geen redenen op te geven voor uw beslissing om te stoppen maar voor uw behandelend arts zou het nuttig zijn deze te kennen. Uw behandelend arts kan andere behandelingen die voor u beschikbaar zijn met u bespreken.

Voordat u beslist om deel te nemen aan dit programma, zal uw behandelend arts met u praten over andere mogelijke behandelingen Als u besluit om niet deel te nemen, blijft u de behandeling ontvangen die uw behandelend arts heeft voorgeschreven voor uw ALS of blijft u de mogelijke behandelingen met hem of haar bespreken. U kunt in aanmerking komen voor een ander onderzoeksprogramma en andere behandelingen kunnen beschikbaar zijn. U moet dit en andere mogelijke behandelingen met uw behandelend arts bespreken.

De behandelend arts kan de risico's en voordelen van deze andere behandelingen met u bespreken. Verder kunt u uw mogelijkheden met uw andere artsen bespreken.

3. Wat moet ik doen om deel te nemen aan het programma?

Indien u in aanmerking komt voor dit programma en u ermee akkoord gaat om deel te nemen, vragen wij u dit formulier te lezen en te ondertekenen. Nadat u het heeft getekend, zult u onderstaande procedures ondergaan. Het is belangrijk dat u de aanwijzingen van de behandelend arts volgt en naar het ziekenhuis/de kliniek komt op de tijden die zijn afgesproken met uw behandelend arts.

Er zijn geen onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met Tofersen. Het is dus niet bekend of Tofersen andere geneesmiddelen die u gebruikt kan beïnvloeden.

Raadpleeg uw behandelend arts voordat u tijdens het programma andere geneesmiddelen neemt, inclusief kruiden, supplementen en geneesmiddelen die zonder medisch voorschrift verkrijgbaar zijn.

U kunt niet deelnemen aan het programma als u meedoet aan een klinische studie van een experimenteel geneesmiddel binnen het gespecificeerde tijdskader van dit programma voor vroege toegang (zoals bepaald door uw behandelend arts). In uw lichaam is mogelijk nog onderzoeksgeneesmiddel aanwezig en wij weten niet hoe dit invloed zal hebben op de behandeling of omgekeerd. Indien u nog andere artsen heeft, zoals een andere dokter of tandarts, vertel hen dat u deelneemt aan dit programma voor vroege toegang.

Tenzij het programma wordt stopgezet, zal uw deelname aan het programma doorgaan totdat er voor Tofersen een vergunning voor het in de handel brengen bekomen wordt of totdat het product commercieel beschikbaar wordt voor *SOD1*-ALS, naargelang wat van toepassing is op de vereisten van uw land. Nadien heeft u mogelijk toegang tot Tofersen via commerciële kanalen.

Het programma bestaat uit een screeningsbezoek, behandelingsbezoeken en een opvolgbezoek.

Screeningsbezoek: Tijdens het screeningsbezoek zal uw behandelend arts beoordelen of u in aanmerking komt voor het programma door een aantal testen en procedures uit te voeren. Indien u in aanmerking komt, zal uw behandelend arts bij Biogen of zijn externe leverancier een verzoek om

Tofersen indienen. Het kan enkele weken duren voordat uw behandelend arts het onderzoeksgeneesmiddel ontvangt.

Om uw medische geschiktheid voor het programma te bepalen, zal de behandelend arts medische gegevens verzamelen en kan hij of zij testen uitvoeren zoals:

- Medische voorgeschiedenis: hij of zij zal u vragen naar uw medische voorgeschiedenis, d.w.z. huidige of eerdere ziektes
- Andere geneesmiddelen en algemene gezondheid: uw behandelend arts zal u vragen hoe u zich voelt, of u symptomen of problemen heeft en vragen stellen over eventuele geneesmiddelen die u neemt
- Demografische gegevens: uw behandelend arts zal ook gegevens verzamelen over u, inclusief uw geboortedatum, uw geslacht, uw ras of etnische afkomst
- Lichamelijk onderzoek: uw behandelend arts zal uw algemene lichamelijke gezondheid controleren, inclusief uw gewicht en lengte meten
- Vitale tekenen: bloeddruk, temperatuur en hartslag zullen gemeten worden
- Routinebloedstalen en -urinestalen ter beoordeling van uw algemene gezondheid, hoe uw organen en de cellen in uw bloed functioneren
- Zwangerschapstest: als u een vrouw bent op vruchtbare leeftijd zal een een zwangerschapstest worden afgenomen, waarvoor een bloedstaal zal worden genomen

Verder heeft uw behandelend arts mogelijk een staal nodig van hersenvocht (CSF; d.i. vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omgeeft) van uw ruggenmerg met behulp van de zogenaamde lumbaalpunctieprocedure.

Lumbaalpunctie: Dit is een routineprocedure waarbij uw behandelend arts een naald zal inbrengen tussen de botten in het onderste deel van uw wervelkolom om hersenvocht uit uw ruggenmerg af te nemen. Het hersenvocht zal voor onderzoek naar het laboratorium worden gestuurd.

Uw behandelend arts zal de resultaten van de screeningsprocedures bekijken om te beoordelen of u kunt deelnemen aan het programma. Als u niet in aanmerking komt voor deelname, zal uw behandelend arts u de reden geven. Zelfs als u in aanmerking komt, kan het zijn dat u het geneesmiddel niet krijgt - zie Deel 10, "Kan het programma worden stopgezet of kan ik eruit worden verwijdert?".

Behandelingsbezoeken: Tijdens de behandelingsbezoeken zult u Tofersen ontvangen via lumbaalpunctie. Tijdens deze procedure wordt een naald tussen de botten in uw onderrug tot in het hersenvocht ingebracht. Het geneesmiddel wordt dan gedurende 1-3 minuten via de naald geïnjecteerd. De eerste drie doses (ook ladingsdoses genoemd) worden toegediend op dagen 0, 14 en 28. Vanaf dan wordt het geneesmiddel om de 28 dagen (of 4 weken) geïnjecteerd.

Tijdens elk bezoek zal uw behandelend arts of medisch personeel ter plaatse, vragen naar uw algemene gezondheid en andere geneesmiddelen. Zij zullen u vragen stellen over uw gezondheid, over hoe u zich voelt, uw activiteitsniveau, symptomen of problemen die u eventueel heeft en informatie over geneesmiddelen die u eventueel neemt.

Uw behandelend arts kan ook extra testen uitvoeren als dat nodig is en zal deze vooraf aan u uitleggen.

Opvolgbezoek of bezoek bij stopzetting: Tijdens de opvolgperiode na uw laatste dosis van het programmageneesmiddel, of wanneer u stopt met uw deelname aan het programma, kunnen enkele of alle bovenstaande onderzoeken opnieuw worden uitgevoerd. Indien u heeft beslist om het programma vroegtijdig stop te zetten, zal uw behandelend arts u vragen waarom. Uw behandelend arts zal u uitleggen welke testen er zullen worden uitgevoerd.

Opmerking: Er is enige flexibiliteit voor wat betreft de timing van sommige bezoeken. De behandelend arts kan deze met u bespreken indien nodig. Indien u ziek wordt en geen test(en) in verband met de toediening van het geneesmiddel kan ondergaan, kan de dosering of een programmabezoek worden uitgesteld totdat het voor u veilig is om door te gaan met het programma. Indien dit zich voordoet, zullen wij dit met u bespreken. De kans bestaat dat uw behandelend arts andere onderzoeken wil uitvoeren die hier niet vermeld zijn en hij of zij zal deze onderzoeken aan u uitleggen als dat nodig is.

U kunt zich op elk moment tijdens het programma terugtrekken uit programmabezoeken en onderzoeken en/of de behandeling met Tofersen. Dit zal geen invloed hebben op de medische zorg die u ontvangt.

4. Wat gebeurt er met de stalen die tijdens het programma worden genomen?

Stalen die worden genomen tijdens het programma zoals bloed, urine en hersenvocht worden door de sponsor van het programma bewaard voor de doelstellingen van het programma maar niet langer dan 25 jaar na het einde van het programma.

De stalen kunnen worden gebruikt door de sponsor van het programma. Ze kunnen ook worden gebruikt door degene die de sponsor van het programma helpen om het onderzoek dat deel uitmaakt van klinische studies uit te voeren of te beheren. De stalen kunnen worden gedeeld met deze partijen.

De sponsor van het programma wil deze stalen ook bewaren en gebruiken en mogelijk delen met andere onderzoekers voor onderzoek dat geen deel uitmaakt van het programma. Indien dit gebeurt zal u toestemming worden gevraagd voor deze onderzoeksactiviteiten via een afzonderlijk toestemmingsformulier of -formulieren. Een deel van dit onderzoek kan bestaan uit een analyse van uw DNA of het verzamelen van extra stalen. Stalen die worden bewaard, verzameld, gebruikt en gedeeld, worden voorzien van een etiket met een code maar bevatten geen informatie die u rechtstreeks identificeert, zoals uw naam. Indien u geen toestemming wilt geven voor de bewaring van deze stalen en het toekomstig gebruik ervan of om informatie in verband met deze stalen te delen met andere onderzoekers, dan is dit prima en heeft dit geen negatieve invloed op uw geschiktheid om u te registreren voor dit programma.

5. Wat zijn de mogelijke bijwerkingen en risico's van deelname aan dit programma?

Er kunnen bijwerkingen zijn van Tofersen die momenteel nog niet bekend zijn of die onvoorspelbaar zijn. Niet alle bijwerkingen van Tofersen zijn bekend.

De effecten van Tofersen in combinatie met andere geneesmiddelen of substanties zoals alcohol, zijn mogelijk nog niet volledig bekend. Een combinatie van geneesmiddelen en alcohol of andere substanties kan resulteren in ernstige of zelfs levensbedreigende reacties. Daarom moet u terwijl u deelneemt aan dit programma te allen tijde het gebruik van geneesmiddelen (vrij verkrijgbaar, voorgeschreven geneesmiddelen, kruiden en voedingssupplementen), of substanties zoals alcohol of recreatieve drugs, bespreken met uw behandelend arts voordat u Tofersen krijgt toegediend.

Sommige bijwerkingen kunnen verdwijnen kort nadat u gestopt bent met de behandeling met Tofersen , maar andere bijwerkingen kunnen langdurig, permanent, ernstig, levensbedreigend zijn of zelfs de dood veroorzaken. Alle deelnemers aan dit programma zullen nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. Tofersen kan worden stopgezet als het niet verdragen wordt of als er ernstige bijwerkingen optreden. U moet met uw behandelend arts praten over eventuele bijwerkingen die u ervaart tijdens uw deelname aan dit programma.

Indien er informatie beschikbaar komt die een invloed kan hebben op uw beslissing over deelname aan dit programma, wordt u onmiddellijk op de hoogte gebracht. U kunt altijd beslissen om niet door te gaan met dit programma. Soms kan u worden gevraagd een nieuwe toestemmingsverklaring te ondertekenen waarmee u aangeeft dat u zich bewust bent van de nieuwe risico's en waarmee u toestemming geeft om verder deel te nemen aan dit programma.

AANTAL MENSEN BEHANDELD MET TOFERSEN

Op 16 juli 2021, kregen ongeveer 166 deelnemers met ALS, Tofersen toegediend in twee klinische studies. Tofersen wordt intrathecaal toegediend (als injectie in de ruimte rond het ruggenmerg) in studie 233AS101 (afgerond) en instudie 233AS102), die op dit moment loopt..

MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook Tofersen bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Niet alle bijwerkingen van tofersen zijn gekend, dus het kan zijn dat u bijwerkingen krijgt die hier niet vermeld staan.

De meeste bijwerkingen die in de klinische onderzoeken werden gezien, waren mild en van voorbijgaande aarde, zelfs indien niet gestopt werd met het gebruik van tofersen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij minstens 1 op de 10 deelnemers) die zich vaker voordeden bij deelnemers behandeld met Tofersen dan bij deelnemers die een placebo kregen, zijn de volgende:

- Pijn (inclusief rugpijn of pijn in de ledematen)
- Spier- of gewrichtspijn
- Vermoeidheid (zich moe voelen)
- Toename van het aantal witte bloedcellen (cellen die infecties bestrijden) in het hersenvocht (vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omgeeft)

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minstens 1 op de 100 deelnemers, maar minder dan 1 op 10 deelnemers) die zich vaker voordeden bij deelnemers behandeld met Tofersen dan bij deelnemers die een placebo kregen, zijn de volgende:

- Toename van het aantal eiwitten in het hersenvocht
- Spierstijfheid
- Zenuwpijn

Omdat Tofersen wordt toegediend als een injectie in het wervelkanaal via de zogenaamde lumbaalpunctieprocedure, kunnen andere mogelijke bijwerkingen optreden die verband houden met deze procedure.

Mogelijke ernstige bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen zijn bijwerkingen waardoor u naar een ziekenhuis moet, die levensbedreigend kunnen zijn, van medisch belang kunnen zijn of de dood kunnen veroorzaken. Op 16 juli 2021 werden de ernstige bijwerkingen gemeld in klinische studies met Tofersen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minstens 1 op de 100 deelnemers, maar minder dan 1 op 10 deelnemers):

- Myelitis (ontsteking van het ruggenmerg) of radiculitis (irritatie of letsel van de zenuwwortels). Indien u een nieuw gevoel van zwakte, gevoelloosheid, abnormaal gevoel of pijn ontwikkelt, dient u dit te melden aan uw behandelend arts.
- Papiloedeem (zwelling van de zenuw in het oog). Indien u veranderingen in het gezichtsvermogen ontwikkelt, zoals wazig zien of verlies van gezichtsvermogen, dient u dit te melden aan uw behandelend arts.

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minstens 1 op de 1000 deelnemers, maar minder dan 1 op 100 deelnemers):

- Meningitis die niet veroorzaakt is door een infectie (ontsteking van het membraan rond de hersenen of het ruggenmerg). Indien u hoofdpijn, nekpijn of stijfheid, koorts of andere nieuwe of zorgwekkende symptomen krijgt, dient u dit te melden aan uw behandelend arts.

Mogelijke bijwerkingen die te zien waren in dierproeven

In dierproeven werd Tofersen aan apen toegediend en volgende bijwerkingen werden gezien:

- 2 apen vertoonden gedurende een korte tijd minder beweging.
- In een langlopende studie met apen vertoonde 1 vrouwtjesaap tekenen van spierkrampen of tremors (ongecontroleerd beven of trillen), af en toe beven (tijdens de laatste maanden van de doseringsfase) en ze had meer tijd nodig dan normaal om te herstellen van verdoving. Deze bijwerkingen deden zich voor op een aantal doseerdagen.

Er werd aangenomen, maar niet bevestigd, dat deze bijwerkingen te wijten waren aan Tofersen. Deze observaties deden zich voor bij een dosis 3.5 keer hoger dan de toegediende dosis bij menselijke patiënten (100 mg).

Dierproeven voorspellen niet altijd wat er gebeurt bij mensen. Praat met uw behandelend arts indien u vragen heeft.

RISICO'S BIJ ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

In studies bij zwangere dieren heeft Tofersen geen enkel effect getoond op de ontwikkeling van nakomelingen bij muizen of ratten. Voor of na de geboorte werden geen effecten van Tofersen op de ontwikkeling van muizen waargenomen. Bij mannelijke muizen werden microscopische bevindingen waargenomen in de teelballen en bijbal wanneer tofersen werd gegeven in doses die 55 keer hoger waren dan de dosis bij de mens. Er waren echter geen gevolgen voor de vruchtbaarheid.

Wij hebben geen ervaring met het gebruik van Tofersen tijdens de zwangerschap bij de mens.

Vrouwen

Wij weten niet wat de effecten van Tofersen zijn op een ongeboren kind. Daarom is het belangrijk dat u niet zwanger wordt tijdens het programma en gedurende ten minste 5 maanden na uw laatste dosis Tofersen. U kunt alleen deelnemen aan dit programma als u in de menopauze bent (geen maandstonden

meer heeft), als u operatief gesteriliseerd bent (uw eierstokken en/of baarmoeder zijn verwijderd), of als u effectieve anticonceptiemethodes gebruikt.

Voor dit programma worden de volgende anticonceptiemethodes als effectief beschouwd:

- Normaal gebruik van oraal (via de mond), geïnjecteerde, geïmplanteerde, intravaginale (via de vagina) of transdermale (via de huid) hormonale anticonceptiemiddelen.
- Plaatsing van een spiraaltje (IUD) of intra-uterien hormoonafgiftesysteem.
- Vasectomie van de mannelijke seksuele partner.
- Barrièremethoden voor geboortebeperking met gebruik van een zaaddodend middel: een combinatie van een condoom of kapje (diafragma of cervicaal kapje) met een zaaddodend(e) schuim/gel/film/crème/zetpil

Uw behandelend arts zal met u praten over anticonceptie. Tijdens de programmabehandeling is het mogelijk dat u op regelmatige tijden een nieuwe zwangerschapstest moet ondergaan als uw behandelend arts dit nodig vindt.U moet stoppen met het gebruik van Tofersen en uw behandelend arts onmiddellijk op de hoogte stellen als u denkt dat u zwanger bent. Als u zwanger wordt, zal uw behandelend arts u vragen hoe uw zwangerschap is verlopen.

Indien u borstvoeding geeft, kunt u niet deelnemen aan dit programma omdat het niet bekend is of Tofersen in de moedermelk terechtkomt en invloed kan hebben op uw baby.

Verder mag u geen eicellen doneren terwijl u Tofersen neemt en dit gedurende minstens 5 maanden na uw laatste dosis van Tofersen.

Door dit toestemmings- en informatieformulier te ondertekenen, bevestigt u dat u, voor zover u weet, NIET zwanger bent en dat u geen borstvoeding geeft aan een kind. Als u van plan bent zwanger te worden of een kind borstvoeding te geven terwijl u met Tofersen wordt behandeld of tijdens de periode zoals gespecificeerd door uw behandelend arts, moet u dit bespreken met uw behandelend arts.

RISICO OP KANKER

Er zijn geen dierproeven uitgevoerd om te bepalen of Tofersen het risico op kanker verhoogt. Momenteel weten we niet of Tofersen het risico op kanker bij de mens verhoogt.

ANDERE BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Als u last heeft van allergieën, moet u uw behandelend arts hiervan op de hoogte brengen voordat u start met het programma zodat hij of zij kan bepalen of u Tofersen kunt krijgen.

Er zijn bij mensen geen onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met Tofersen.

De kans op geneesmiddeleninteractie is onbekend. Indien u geneesmiddelen neemt die bloedklonters voorkomen (zoals bijvoorbeeld Warfarine of Heparine), andere geneesmiddelen neemt, of van plan bent andere geneesmiddelen te nemen tijdens het programma, moet u dit melden aan uw behandelend arts.

Raadpleeg uw behandelend arts voordat u tijdens het programma andere geneesmiddelen (geneesmiddelen die zonder medisch voorschrift verkrijgbaar zijn, kruiden of supplementen) of substanties zoals alcohol of recreatieve drugs neemt.

U moet uw behandelend arts informeren als u bijwerkingen ervaart, ongeacht of deze bijwerkingen hier worden genoemd. Neem onmiddellijk contact met uw behandelend arts als u zich zorgen maakt.

MOGELIJKE RISICO'S GEASSOCIEERD MET DE PROGRAMMAPROCEDURES

Lichamelijk onderzoek

De onderzoeken kunnen voor ongemak zorgen.

Lumbaalpunctieprocedure

De lumbaalpunctieprocedure kan zorgen voor pijn, roodheid, zwelling, gevoeligheid of kneuzing op de injectieplek, en infectie. Verder kunnen lekken van hersenvocht zorgen voor hoofdpijn, misselijkheid, braken en/of duizeligheid (ook het post-lumbaalpunctiesyndroom genoemd). In zeer zeldzame gevallen kan de ruggenmergzenuw worden geraakt door de naald wat zorgt voor een korte stekende pijn in uw been.

Het nemen van bloedstalen

Wanneer er bloedstalen worden genomen, kunt u wat ongemak ondervinden, waaronder kneuzing en in zeer zeldzame gevallen, een infectie op de plek waar de naald in de huid gaat. U kunt zich ook duizelig voelen, misselijk zijn of flauwvallen tijdens de bloedafname. Informeer uw behandelend arts indien u zich niet goed voelt nadat er een bloedstaal is genomen.

Telefonische contacten

De telefonische opvolggesprekken met de behandelend arts kunnen als belastend worden ervaren.

Verzameling persoonlijke gegevens

Het risico bestaat dat u aan de hand van uw programmagegevens kunt worden geïdentificeerd, maar wij proberen de vertrouwelijkheid van uw identificeerbare informatie te beschermen zoals eerder beschreven in dit formulier.

6. Wat zijn de mogelijke voordelen van deelname aan dit programma?

Wij hopen dat de behandeling met Tofersen u zal helpen maar dit kan niet worden gegarandeerd en er is mogelijk geen direct voordeel voor u. Onderzoeksgegevens uit dit programma kunnen dokters helpen om meer te weten te komen over de bijwerkingen die worden geassocieerd met Tofersen en wij hopen dat de informatie die wij in het programma verzamelen, andere mensen met *SOD1*-ALS in de toekomst kan helpen.

7. Wat zijn de kosten van deelname aan het programma?

Er zijn voor u geen kosten als u deelneemt aan het programma voor vroege toegang. U zult Tofersen gratis ontvangen. Normale medische bezoeken, testen of procedures die noodzakelijk zijn voor uw medische zorg worden gedekt door uw verzekering, indien van toepassing. Biogen zal geen extra financiële ondersteuning bieden voor deelname aan het programma en u wordt niet betaald voor deelname aan dit programma.

Raadpleeg uw behandeld arts als u vragen heeft over de kosten van deelname aan het programma of als u vragen heeft over compensatie.

8. Wat gebeurt er als ik een letsel oploop tijdens het programma?

De sponsor van het programma (Biogen), het ziekenhuis/de klinische vestiging of de behandelend arts is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor eventueel letsel (al dan niet gerelateerd aan de behandeling). Wees u ervan bewust dat de kans bestaat dat uw gezondheidszorg/ziekteverzekeraar de kosten van gerelateerde letsels of ziektes niet vergoedt. Er zijn geen plannen om u te betalen of een vergoeding te geven voor letsel, mocht hiervan sprake zijn. Dit betekent echter niet dat u uw wettelijke rechten verliest door dit toestemmingsformulier te ondertekenen.

Indien u een letsel oploopt terwijl u Tofersen ontvangt, zal uw behandelend arts de beschikbare medische behandelingen met u bespreken. Indien u dit wenst, kunt u een dergelijke behandeling overlaten aan een andere erkende arts naar uw keuze.

Zoek in geval van nood onmiddellijk medische hulp.

9. Wat gebeurt er als er nieuwe informatie over het programma of het onderzoeksgeneesmiddel beschikbaar komt?

Het is mogelijk dat nieuwe informatie over het onderzoeksgeneesmiddel bekend wordt. Wanneer informatie over Tofersen bekend wordt die invloed kan hebben op uw beslissing om deel te nemen aan het programma, wordt u onmiddellijk op de hoogte gebracht. Als dit zich voordoet, wordt u direct geïnformeerd en zal uw behandelend arts met u bespreken of u moet doorgaan met het programma. Als u beslist om niet door te gaan met het programma, zal uw behandelend arts uw verdere medische zorg regelen. Als u beslist om door te gaan met het programma, moet u mogelijk een nieuw toestemmingsformulier ondertekenen.

Nieuwe informatie kan er ook toe leiden dat uw behandelend arts beslist om uw deelname aan het programma zonder uw toestemming te stoppen. Als dit gebeurt, zal uw arts de redenen daarvoor uitleggen en regelingen treffen voor uw verdere zorg.

10. Welke andere mogelijkheden heb ik behalve deelname aan het programma?

U hoeft niet deel te nemen aan dit programma om zorg te ontvangen voor uw aandoening. Indien u beslist niet deel te nemen aan dit programma of als u later van mening verandert, zal dit geen invloed hebben op de medische zorg waar u recht op hebt.

11. Kan dit programma worden stopgezet of kan het gebeuren dat ik het programma moet verlaten?

Het kan gebeuren dat u het programma dient te verlaten ook al wilt u ermee doorgaan.

Uw deelname aan dit programma kan op elk moment worden stopgezet en dit zonder uw toestemming, indien een van de volgende situaties zich voordoet:

- De behandelend arts beslist dat dit voor u het beste is omdat uw toestand verslechterd is of omdat verdere deelname schadelijk is voor u
- Het programma is gestopt
- Biogen beslist dat u of de behandelend arts de instructies/aanwijzingen van het programma niet heeft opgevolgd

- Biogen, de regelgevende autoriteiten of de ziekenhuisdirectie beslist/beslissen om het programma stop te zetten
- Er is een tekort in de levering van Tofersen of het maximum aantal registraties voor het programma is bereikt
- Een alternatief en effectief geneesmiddel wordt beschikbaar
- Tofersen wordt commercieel beschikbaar voor uw aandoening in uw land of u woont in een land waar de lokale regelgeving vereist dat het programma wordt stopgezet op het moment van lokale goedkeuring
- U verhuist en uw nieuwe verblijfplaats is niet in hetzelfde land waar u de behandeling krijgt in het kader van dit programma voor vroege toegang
- Er kunnen nog andere redenen zijn om u uit het programma te verwijderen die op dit moment nog niet bekend zijn

U kunt uw deelname aan dit programma op elk moment stopzetten zonder hiervoor een reden op te geven. Indien u wilt stoppen, moet u uw behandelend arts hiervan onmiddellijk op de hoogte brengen. Wanneer u dit programma verlaat, blijft u de normale medische zorg ontvangen. Indien u het programma verlaat, kunnen Biogen en uw behandelend arts de medische gegevens die over u zijn verzameld blijven gebruiken als dit noodzakelijk is voor dit programma. Als u beslist om uw deelname aan het programma stop te zetten, dient u dit eerst aan ons te melden zodat wij een laatste medisch bezoek kunnen plannen.

Indien de behandelend arts van mening is dat er een veiligheidsrisico zou kunnen zijn bij een plotse terugtrekking uit het programma, kan het nodig zijn dat u een bepaalde periode onder de zorg blijft van de behandelend arts.

Indien u beslist om deel te nemen aan dit programma, is het belangrijk dat u het volgende doet:

- Volg alle instructies, inclusief de geplande bezoeken
- Beantwoord eerlijk alle vragen (inclusief medische voorgeschiedenis), zeg ons welke geneesmiddelen u momenteel neemt en meld alle bijwerkingen
- Neem niet deel aan andere onderzoeksprogramma's of programma's voor vroege toegang zonder goedkeuring van uw behandelend arts

In sommige landen vereisen de wet en regelgeving dat het programma voor vroege toegang stopt wanneer een geneesmiddel wordt goedgekeurd door de regelgevende instanties of vergoed wordt in het kader van een nationaal ziektekostenverzekeringsprogramma. In het geval dat deze wetten en regelgeving van toepassing zijn, zal Biogen Tofersen niet langer gratis verstrekken aan patiënten in een land waar de kosten van Tofersen door het ziektekostenverzekeringsprogramma van dat land worden vergoed nadat het programma voor vroege toegang afgesloten is in dat land.

12. Wat gebeurt er wanneer het programma stopt?

Op het moment dat het programma eindigt, moeten patiënten die in het programma zijn opgenomen, overschakelen op het geneesmiddel dat op de markt beschikbaar is. Indien het geneesmiddel niet beschikbaar is op de Belgische markt in de indicatie van het programma, zal u het geneesmiddel blijven ontvangen.

13. Vertrouwelijkheid: hoe wordt mijn persoonlijke informatie gebruikt?

De behandelend arts zal uw "persoonsgegevens" (dit is informatie die verband houdt met een geïdentificeerd of identificeerbaar natuurlijk persoon) verzamelen, registreren en gebruiken voor de doeleinden van het programma. Uw persoonsgegevens die worden verzameld tijdens het programma kunnen gevoelige informatie bevatten over uw lichamelijke of mentale gezondheid of toestand, en gezondheidsinformatie in uw medische dossiers, en andere persoonsgegevens zoals uw naam, adres, telefoonnummer, geboortedatum en geslacht.

Een "beheerder" is de partij die de doeleinden bepaalt waarvoor en de middelen waarmee uw persoonsgegevens worden verwerkt. Zowel Biogen als de programmalocaties zijn beheerders voor dit programma. Biogen's vertegenwoordiger voor gegevensbescherming in de Europese Unie (EU), zoals vereist onder de Europese wetgeving inzake gegevensbescherming, is haar dochteronderneming Biogen GmbH, Riedenburger Straße 7, 81677, Munchen, Duitsland.

Wat is de wettelijke basis voor de verwerking van uw persoonsgegevens in het programma?

Alle persoonsgegevens die over u worden verzameld in het kader van dit programma worden verwerkt op basis van uw toestemming en alleen gebruikt voor de doelstellingen die zijn beschreven in dit formulier voor geïnfomeerde toestemming. Het programma kan niet worden uitgevoerd zonder de verzameling en de verwerking van persoonsgegevens. Daarom kunt u uitsluitend deelnemen aan het programma als u akkoord gaat met de verwerking van uw persoonsgegevens zoals beschreven in dit document.

U heeft het recht op elk moment uw toestemming voor de verwerking van uw persoonsgegevens terug te trekken zonder dat dit afbreuk doet aan de rechtmatigheid van de verwerking op basis van toestemming vóór de intrekking ervan.

Hoe delen wij uw informatie?

Tijdens het programma kunnen uw verzamelde persoonsgegevens, inclusief medische dossiers, bekend worden gemaakt aan Biogen, haar vertegenwoordiger die helpt bij het programma, controleurs en auditeurs van het programma, overheids- of regelgevende gezondheidsautoriteiten of onafhankelijke ethische comités. Uw medische dossiers worden enkel geconsulteerd in het ziekenhuis om de informatie te controleren en de procedures van het klinische programma te verifiëren terwijl uw vertrouwelijkheid wordt gewaarborgd.

Biogen heeft Clinigen Healthcare Limited of Pitcairn House, Crown Square, Centrum 100, Burton on Trent, Staffordshire, DE14 2WW, Verenigd Koninkrijk ("**Clinigen**") ingeschakeld om in hun naam de administratie van het programma te beheren. Clinigen zal, namens Biogen, uw persoonsgegevens verzamelen om: (a) u te registreren voor het programma; (b) het programma effectief te beheren en het voorziene product te leveren; (c) een overzicht te krijgen van de deelname, activiteiten en veiligheidsrapportage in het kader van de veiligheidsrapportageverplichtingen ten aanzien van de patiënt; (d) Biogen in staat stellen om te voldoen aan haar regelgevende verantwoordelijkheden, inclusief de wettelijke verplichtingen en de veiligheidsrapportageverplichtingen; (e) Clinigen te laten voldoen aan haar contractuele verantwoordelijkheden ter ondersteuning van Biogen's naleving van Biogen's regelgevende verantwoordelijkheden inclusief regelgevende verplichtingen en veiligheidsrapportageverplichtingen; (f) Clinigen's contractuele verplichting om elke patiënt te valideren en de invoervergunningen te controleren, na te leven.

Alle informatie van het programma kan gepubliceerd worden of verzonden worden naar de regelgevende gezondheidsautoriteiten of zorgverzekeraars in uw land of andere landen waar wettelijke goedkeuring of betaling voor het geneesmiddel vereist is. Uw identiteit wordt niet vrijgegeven zonder uw toestemming tenzij dit noodzakelijk is voor het vitale belangen van veiligheid.

Medische gegevens van deelnemers aan het programma worden opgeslagen en behandeld als vertrouwelijk.

Een beschrijving van dit programma kan online beschikbaar zijn indien dit vereist is door de lokale wetgeving. Deze informatie zal geen informatie bevatten die u kan identificeren.

Het programma kan getoond worden tijdens wetenschappelijke bijeenkomsten en gepubliceerd worden in vakbladen om andere dokters en zorgverleners te informeren. Uw identiteit wordt privé gehouden in elke publicatie of presentatie.

Bepaalde mensen en organisaties kunnen uw identificeerbare persoonsgegevens bekijken of ontvangen. Ze hebben deze informatie nodig om de data nader te bekijken. Het gaat om de volgende mensen:

- Leden van het team van uw programma-/behandelingscentrum
- De arts die u behandelt voor uw *SOD1*-ALS of andere medische aandoeningen indien deze arts iemand anders is dan de behandelend arts
- Mensen van het onafhankelijk ethisch comité of regelgevende gezondheidsautoriteiten die een verantwoordelijkheid hebben in de bescherming van menselijke patiënten
- Mensen van Biogen, haar dochterondernemingen of -bedrijven en laboratoria die voor hen werken, inclusief groepen die kijken naar de veiligheid van dit programma
- De lokale regelgevende gezondheidsautoriteit

Wat gebeurt er met mijn gegevens als ik een bijwerking meld?

Indien u van mening bent dat u schade heeft opgelopen door deel te nemen aan het programma of lijdt aan een ongewenst effect (bekend als "bijwerking"), zal uw behandelend arts de informatie over deze bijwerking, inclusief uw gezondheidsgegevens, delen met Biogen. Dit is een wettelijke vereiste onder de wetgeving inzake veiligheidsrapportage. Biogen zal deze bijwerking vervolgens melden aan de relevante nationale, Europese en internationale databanken inzake veiligheid in overeenstemming met de geldende wetgeving.

Worden mijn persoonsgegevens overgedragen buiten Europa?

Sommige van de overdrachten vermeld in de vorige secties bestaan uit overdrachten naar landen buiten uw land en buiten de Europese Economische Ruimte (EER). Biogen neemt alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat uw persoonsgegevens gepast worden beschermd indien ze internationaal worden overgedragen, inclusief de Europese standaardcontractbepalingen of andere toereikende maatregelen om een gepast niveau van gegevensbescherming te bieden. Op uw verzoek zal Biogen u verdere informatie verstrekken over overeenkomsten inzake gegevensoverdracht aan internationale ontvangers.

Hoelang worden mijn persoonsgegevens bewaard?

Uw persoonsgegevens worden niet langer dan 25 jaar na het einde van het programma bewaard. Omdat de veiligheid van de patiënt cruciaal is, zal Biogen alle informatie die zij verzamelen als gevolg van de

melding van een bijwerking, onbeperkt bewaren om continue bewaking van de veiligheid van hun producten in de tijd te waarborgen.

Welke zijn uw verdere rechten inzake gegevensbescherming?

U kunt de behandelend arts en/of Biogen op elk moment contacteren om de volgende rechten onder de gegevensbeschermingswet uit te oefenen:

- Toegang vragen tot en het recht om uw persoonsgegevens te ontvangen of informatie over de persoonsgegevens die wij van u bewaren
- Ons verzoeken om de verwerking van uw persoonsgegevens te beperken of bezwaar te maken tegen onze verwerking van de gegevens
- Ons verzoeken om uw persoonsgegevens te ontvangen op een draagbaar formaat; en
- Ons verzoeken om uw informatie waarover wij beschikken te corrigeren of te verwijderen.

Merk op dat sommige van deze rechten beperkt zijn door de geldende wetgeving op de gegevensbescherming en dat wij het recht hebben om uw persoonsgegevens te verzamelen, te verwerken en te bewaren om aan onze wettelijke verplichtingen te voldoen. Indien u dit noodzakelijk acht, kunt u ook een klacht indienen bij uw lokale autoriteit voor gegevensbescherming als u denkt dat uw rechten inzake gegevensbescherming geschonden zijn.

Indien u vragen heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens of de uitoefening van uw rechten in verband met deze gegevens, neem dan contact op met:

- Bij voorkeur, uw behandelend arts van wie u onderaan in dit document de contactgegevens vindt:
- Biogen's functionaris voor gegevensbescherming, op het volgende adres: privacy@biogen.com
- De functionaris voor gegevensbescherming van de [Programmalocatie]: [Vul de gegevens van de DPO op de locatie in]

14. Wie kan ik contacteren als ik vragen heb of me zorgen maak over het programma of als ik meer informatie of hulp nodig heb?

Indien u vragen heeft of zich zorgen maakt over het programma, kunt u een van de onderstaande mensen bellen. U kunt bellen over elke onderwerp dat verband houdt met het programma, voor- of nadat u dit formulier ondertekent. Dit omvat klachten of vragen over uw rechten als deelnemer aan het programma of als u het gevoel hebt een letsel te hebben opgelopen dat verband houdt met het onderzoek.

Behandelend arts: <Naam van de behandelend arts>
Telefoon: <Telefoonnummer van de behandelend arts >

Programmacoördinator: <Naam programmacoördinator>
Telefoon: <Telefoonnummer van de programmacoördinator>

Indien u vragen heeft over de planning van de afspraken voor het programma, kunt u best de programmacoördinator bellen.

Bedankt om dit te lezen en om uw deelname aan dit programma voor vroege toegang te overwegen.

Toestemmingsformulier

Programmatitel: Globaal programma voor vroege toegang om Tofersen ter beschikking te stellen van patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS) geassocieerd met een mutatie in een gen dat superoxide dismutase 1 (*SOD1*) wordt genoemd
Korte programmatitel: Programma voor vroege toegang Tofersen
Naam programmasponsor: Biogen Inc.

Adres programmasponsor: 225 Binney St, Cambridge, Massachusetts, 02142, Verenigde Staten
Programmalocatie:
Behandelend arts:
Ik bevestig het volgende:

• Ik heb het informatieblad voor bovenstaand programma voor vroege toegang gelezen en begrepen en heb genoeg tijd gekregen om na te denken over mijn deelname.	*Initialen patiënt*
• Ik ben tevreden met alle antwoorden op mijn vragen.	*Initialen patiënt*
• Ik ga akkoord om vrijwillig deel te nemen aan dit programma, om de procedures van het programma te volgen en de noodzakelijke informatie te verstrekken aan de behandelend arts of andere personeelsleden indien vereist.	*Initialen patiënt*
• Ik begrijp dat ik vrij ben om me op elk moment terug te trekken uit dit programma zonder hiervoor een reden op te geven en zonder dat mijn medische zorg of wettelijke rechten hierdoor worden beïnvloed.	*Initialen patiënt*
• Ik heb een exemplaar ontvangen van dit informatie- en toestemmingsformulier om zelf te bewaren.	*Initialen patiënt*
• Indien de behandelend arts niet mijn huisarts is, ga ik ermee akkoord dat mijn huisarts ingelicht kan worden over mijn deelname aan dit programma en om medische informatie over mij kan worden gevraagd.	*Initialen patiënt*
• Ik ga ermee akkoord dat mijn stalen worden genomen en gebruikt zoals beschreven in dit informatieblad.	*Intialen patiënt*
• Ik ga ermee akkoord dat mijn persoonsgegevens en gevoelige persoonsgegevens, inclusief gegevens over mijn gezondheid die worden verzameld en gebruikt als onderdeel van dit programma, worden bekeken, verwerkt en bekend gemaakt door en aan Biogen en haar bevoegde vertegenwoordigers voor de doeleinden beschreven in dit formulier.	*Initialen patiënt*

Door dit document te ondertekenen, ga ik ermee akkoord dat mijn persoonsgegevens, inclusief gegevens over mijn gezondheid, verzameld, gebruikt en verwerkt zullen worden zoals beschreven in het toestemmingsformulier.
Ik begrijp dat ik ook op (een) latere datum/data gecontacteerd kan worden voor toestemming in verband met dit of een gerelateerd programma.

Door dit document te ondertekenen, ga ik ermee akkoord om deel te nemen aan dit programma, zoals toegelicht in dit toestemmings- en informatieformulier. Ik ga ermee akkoord noodmaatregelen toe te staan om de uitvoering van het programma in uitzonderlijke omstandigheden mogelijk te maken.

_____
Mijn naam (of de naam van mijn wettelijke vertegenwoordiger)

Ondertekend (door mij of mijn wettelijke vertegenwoordiger)	Datum

Behandelend arts/Bevoegde persoon

Ik, de ondergetekende, heb het programma volledig en nauwgezet uitgelegd aan deze patiënt en/of wettelijk erkend vertegenwoordiger en ik verklaar dat voor zover ik weet, dat zij de aard, de risico's en de voordelen van deelname aan dit programma volledig begrijpen.

Ik bevestig dat de patiënt en/of wettelijke vertegenwoordiger de mogelijkheid heeft gekregen om vragen te stellen over het programma en dat alle vragen die zij hebben gesteld zo correct en zo goed mogelijk beantwoord zijn.

Ik bevestig dat de patiënt zijn of haar toestemming niet onder druk heeft gegeven en dat de toestemming vrijwillig en vrij is gegeven.

Er is een kopie van dit formulier voor geïnfomeerde toestemming aan de patiënt gegeven.

_____
Naam van de persoon die het gesprek voert over de geïnformeerde toestemming

Handtekening van de persoon die het gesprek voert over de geïnformeerde toestemming	Datum

Informed Consent Form

Program Title: Global Early Access Program to Provide Tofersen to Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Associated with a Mutation in the Superoxide Dismutase 1 (*SOD1*) Gene
Short Program Title: Early Access Program for Tofersen
Program Sponsor Name: Biogen Inc.
Program Sponsor Address: 225 Binney St, Cambridge, Massachusetts, 02142, United States
Program Site: <Name of Program Site>
Treating HCP: <Name of Treating Physician>

Introduction

You are invited to participate in an early access program. This form tells you about the program and what it will involve for you. To make an informed decision to participate, you should know the purpose of the program, the procedures, the benefits and risks of the program, the discomforts, and the precautions taken. This process is called 'informed consent'. Please take the time to read the following information carefully and discuss it with others. Please ask your Treating healthcare practitioner (to be called Treating HCP hereafter) if there is anything that is not clear or if you would like more information. The form tells you the names of other people you can contact if you have questions.

It is your choice if you participate. If you do not participate, you can still get standard medical care. If you do take part, you will need to sign this form at the end. Signing this form shows that you understand the information in this document and agree to participate in this program. You will get a copy of the signed form.

Some people who are asked to participate in the program may not be able to sign the consent form for themselves because of their medical condition. In that case, another person may be asked to sign this form. This person must be authorized to give consent. Throughout this form, "you" always refers to the person who is participating in the program.

1. What is the program and why is it being done?

You may be eligible to participate in the program because you have Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) associated with a mutation in the Superoxide Dismutase 1 (*SOD1*) gene (*SOD1*-ALS).

The purpose of this program is to provide eligible patients who have *SOD1*-ALS, at the request of their HCP, early access to tofersen outside of a clinical program and commercial setting. Tofersen is an investigational product. This means it is being studied in clinical studies, but has not yet been approved for commercial use for treating *SOD1*-ALS by the Health Authority responsible for approving medicines in your country.

Biogen is the program sponsor. This means that Biogen is providing tofersen to the sites.

The program is being carried out at about 44 countries globally. Across all countries, about 350 participants will take part in the program.

2. Do I have to take part?

No. Your participation is completely your choice. If you choose not to participate, or leave the program at any point, this will not affect your usual medical care.

If you choose to participate, you can stop being in the program and stop taking tofersen at any time by letting your Treating HCP know. You do not have to explain your reasons for stopping, but it would be helpful for your Treating HCP to know. Your Treating HCP can explain other care options available to you.

Before you decide to participate in this program, your Treating HCP will talk to you about other options available to you. If you decide not to participate, you will continue to receive the treatment prescribed by your Treating HCP for your ALS or continue to discuss treatment options with them. You may be eligible for another research program and other treatments might be available. You should discuss this and other treatment options with your Treating HCP.

The Treating HCP can discuss the risks and advantages of these alternative treatments with you. In addition, you may discuss your options with your other HCPs.

3. What will I have to do if I take part in the program?

If this program is right for you and if you agree to be in the program, we will ask you to read and sign this form. After you sign this form, you will undergo the procedures described below. It is important to follow the Treating HCP's instructions and to come to the hospital/clinic at the times agreed upon with your Treating HCP.

No drug interaction studies have been carried out with tofersen so the potential for tofersen to affect other medicines you are taking is unknown.

During the program, check with your Treating HCP before you take any other medicines, including medicines that you can get without a prespciption, hearbal products or supplements.

You are not allowed to participate if you are taking part in a clinical trial of an experimental medicine within a specified timeframe of you starting this early access program (as defined by your Treating HCP). This is because there may be some experimental medicine still within your body and we do not know how this will affect the program treatment or vice versa. If you have any additional HCPs, such as another doctor or a dentist, please tell them that you are in this early access program.

Unless the program is discontinued, your participation in the program will last until tofersen receives marketing authorization or becomes commercially available for *SOD1*-ALS, whichever applies to your country's requirements. Thereafter, you may access tofersen through commercially available channels.

The program consists of a screening visit, treatment visits, and a follow-up visit.

Screening visit: At the screening visit, your Treating HCP will assess whether you are eligible for the program by doing some tests and procedures. If eligible, your Treating HCP will request tofersen from Biogen or its third-party designee. It may take several weeks for your Treating HCP to receive the program drug.

In order to determine your medical suitability for the program, the Treating HCP will collect information and may perform tests such as the following:

- Medical history: you will be asked questions about your medical history, i.e., any other current or past illnesses
- Other medications and general health: your Treating HCP will ask you how you are feeling, whether you have any symptoms or problems, and about any medications you are taking

- Demographics: your Treating HCP will also collect information about you, including date of birth, whether you are male or female, and race or ethnic origin
- Physical examination: your Treating HCP will examine your overall physical health, which will include measuring your height and weight
- Vital signs: blood pressure, temperature, and heart rate will be measured
- Routine blood and urine samples to assess: your general health, how your organs are functioning, and the cells in your blood
- Pregnancy test: if you are a woman who can become pregnant, you will have a pregnancy test, which will be taken using a blood sample

In addition, your Treating HCP may need to collect a sample of cerebrospinal fluid (CSF; i.e., fluid that surrounds the brain and spinal cord) from your spinal cord using a procedure called a lumbar puncture.

Lumbar puncture: This is a routine procedure during which your Treating HCP will place a needle into the spaces between the bones in the lower part of your spine to collect CSF from your spinal cord. The CSF will then be sent to the laboratory for testing.

Your Treating HCP will look at the results of the screening procedures to see if you can participate in the program. If you are not eligible to participate, your Treating HCP will tell you why. Even if you are eligible, you may not receive drug – see Section 10, "Can the program be stopped or can I be taken out of it?".

Treatment visits: During the treatment visits, you will receive tofersen by lumbar puncture. During this procedure, a needle will be inserted in one of the spaces between the bones in your lower back into the CSF. The drug is then injected through the needle over 1-3 minutes. The first three doses (also called loading doses) will be given on days 0, 14, and 28. From then on, the drug will be injected every 28 days (or 4 weeks).

During each of these visits, your Treating HCP, or member of the site team, will ask about your general health and other medications. You will be asked questions about your health, how you are feeling, your level of activity, any symptoms or problems you are having, and information about any medications you are taking.

Your Treating HCP may also conduct additional tests as necessary and will explain these to you before they are done.

Follow-up or discontinuation visit: During the follow-up period after your last dose of program drug, or if you stop taking part in the program, some or all of the assessments listed above may be done again. If you have decided to discontinue the program early, your Treating HCP will ask you why. Your Treating HCP will tell you which tests will be done.

Note: There is some flexibility in terms of the timing for some of the visits. The Treating HCP can discuss these with you as necessary. If you become ill and are unable to undergo assessment(s) relating to the drug administration, then dosing or any program visit may be postponed until it is safe for you to attend. If this happens, we will discuss it with you. Your Treating HCP may want to carry out other assessments which are not listed here and will explain these to you if this is necessary.

At any time during the course of the program, you are free to withdraw from program visits and assessments and/or tofersen treatment. This will not affect the care you receive.

4. What will happen to samples in the program?

Samples taken during the program, such as blood, urine, and CSF samples, may be kept by the program sponsor for purposes of the program for no longer than 25 years following the end of the program.

The samples can be used by the program sponsor. They can also be used by those working for the program sponsor to help carry out or manage research that is part of clinical studies. The samples may be shared with these parties.

The program sponsor would also like to keep and use the samples and potentially share them with other researchers for research that is not part of the program. If this occurs, you will be asked whether you give your permission for these research activities through a separate consent form or forms. Some of this research may include an analysis of your DNA or may involve the collection of additional samples. Any samples kept, collected, used, and shared would be labelled with a code but would not include any information that directly identifies you, such as your name. If you do not wish to give your consent for keeping samples, and the future use or sharing information relating to these samples with other researchers, then this is fine and will not have any negative impact on your eligibility to enroll in this program.

5. What are the possible side effects and risks from being in the program?

There are risks to being in any early access program (also called compassionate use program). One risk is that tofersen may not help treat your disease, or that tofersen may make your disease worse. Another risk is that there may be side effects if you take tofersen. We do not know all the side effects of tofersen. You may have side effects that we do not expect.

We do not know all the effects of tofersen if you take it with other medicines or substances, such as alcohol. These combinations might lead to serious or even life-threatening reactions. While you are in this program, you should always talk to your Treating HCP before you use any medicine (over-the-counter or prescription medicines, herbal products, or supplements), or substances such as alcohol or recreational drugs.

Some side effects can go away shortly after you stop taking tofersen. Other side effects can last a long time or be permanent, or could be serious, life-threatening, or even cause death. We will watch you carefully for any side effects, and we may stop tofersen if it is not tolerated or if side effects become a problem. You should talk to your Treating HCP about any side effects you have while you are in the program.

If we learn any new information that might change whether you want to be in this program, we will tell you right away. You can decide whether or not to stay in this program at any time. You may be asked to sign a new consent form that says you know about the new information and that you agree to stay in this program.

NUMBER OF PEOPLE WHO HAVE TAKEN TOFERSEN

As of 16 July 2021, approximately 166 participants with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have taken tofersen in 2 clinical studies. Tofersen has been given intrathecally (an injection in the space around the spinal cord) in Study 233AS101 (completed) and in Study 233AS102, which is currently ongoing.

POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, tofersen can cause side effects, though not everybody gets them. We do not know all the side effects of tofersen, so you may experience side effects that are not listed here.

Most of the side effects seen in the clinical studies were mild, and people got better even if they did not stop taking tofersen.

Very common side effects (at least 1 in 10 people) that occurred more frequently in people that took tofersen than in people that took placebo include the following:

- Pain (including back pain or limb pain)
- Muscle or joint pain
- Feeling tired
- Increased white blood cell count (cells that fight infection) occurring in the cerebrospinal fluid (CSF; fluid that surrounds the brain and spinal cord)

Common side effects (at least 1 in 100 people, but fewer than 1 in 10 people) that occurred more frequently in people that took tofersen than in people that took placebo include the following:

- Increase in protein occurring in the cerebrospinal fluid
- Muscle stiffness
- Nerve pain

Because tofersen is given by injection into the spinal canal using a procedure known as a lumbar puncture, other possible side effects can occur that are related to this procedure.

Possible Serious Side Effects:

Serious side effects are ones that my make you go to a hospital, may be life-threatening, may be medically important, or may cause death. As of 16 July 2021, serious side effects have been reported in clinical studies with tofersen.

Common side ***effects (at least 1 in 100 people, but fewer than 1 in 10 people):***

- Myelitis (inflammation of the spinal cord) or radiculitis (irritation or injury to nerve roots). If you develop new weakness, numbness, abnormal sensations, or pain, you should tell your Treating HCP.
- Papilledema (swelling of the nerve inside the eye). If you develop vision changes such as blurry vision or vision loss, you should tell your Treating HCP.

Uncommon side effects ***(at least 1 in 1,000 people but fewer than 1 in 100 people):***

- Aseptic meningitis (inflammation of the lining around the brain or spinal cord). If you develop headache, neck pain or stiffness, fever, or any other new or concerning symptoms, you should tell your Treating HCP.

Possible Side Effects Seen in Animal Studies

In animal studies, tofersen was given to monkeys, and these side effects were seen:

- 2 monkeys had less movement for a short period of time.
- In a long-term monkey study, 1 female monkey had signs of muscle cramping or tremors (uncontrollable shaking or trembling), occasional tremors (during the last months of the dosing

phase), and a longer time than usual to recover from anesthesia. These side effects occurred on several dosing days.

It was assumed, though not confirmed, that these side effects were due to tofersen. These findings occurred at a dose 3.5 times higher than the 100 mg dose given to people.

What happens in animal studies may not always tell us what happens in people. Please talk with your Treating HCP if you have any questions.

RISKS DURING PREGNANCY AND BREASTFEEDING

In studies with pregnant animals, tofersen did not result in any effects on the developing babies in mice or rabbits. No effects of tofersen on mice development were seen before or after birth. In male mice, microscopic findings were observed in the testes and epididymis when tofersen was given in doses 55 times the human dose. However, there were no effects on fertility.

There is no experience with the use of tofersen during human pregnancy.

Women

We do not know the effects of tofersen on unborn babies. It is important that you do not become pregnant during the program and for at least 5 months after your last dose of tofersen. You can enter this program only if you are past menopause (you no longer get your period), are surgically sterile (have had your ovaries and/or uterus [womb] removed), or are using effective birth control methods.

For this program, the following methods of birth control are considered effective:

- Established use of oral (by mouth), injected, implanted, intravaginal (by vagina), or transdermal (through the skin) hormonal methods of birth control.
- Placement of an intrauterine device (IUD) or intrauterine system.
- Vasectomy of male sexual partner.
- Barrier methods of birth control with use of a spermicide: condom or occlusive cap (diaphragm or cervical/vault caps) with spermicidal foam/gel/film/cream suppository.

Your Treating HCP will talk with you about birth control. During the program treatment, you may have to have additional pregnancy tests at regular intervals, as determined by your Treating HCP. You must stop taking tofersen and tell your Treating HCP immediately if you think that you are pregnant. If you become pregnant, your Treating HCP will ask you about how your pregnancy turned out.

If you are breastfeeding, you cannot take part in this program because it is not known whether tofersen goes into breast milk and might affect your baby.

You must not donate eggs while taking tofersen and for at least 5 months after your last dose of tofersen.

By signing this informed consent form, you are confirming that, to the best of your knowledge, you ARE NOT pregnant or breastfeeding a child. If you intend to become pregnant or breastfeed a child while receiving tofersen , or during the time period as specified by your Treating HCP, please talk to your Treating HCP.

CANCER RISK

We did not study animals to see whether tofersen increases their risk of cancer. We do not know if tofersen increases the risk of cancer in people.

OTHER IMPORTANT SAFETY INFORMATION

You must tell your Treating HCP before you start the program if you have allergies so that the Treating HCP can check whether you can take tofersen.

No drug interaction studies in humans have been conducted with tofersen. The potential for drug interaction is unknown. You must tell your Treating HCP before you start the program if you are taking medicines that reduce blood clotting (for example, warfarin or heparin), or any other medicines, or plan to take any medicines during the study.

During the program, check with your Treating HCP before you take any other medicines (over-the-counter medicines, herbal products, or supplements) or substances such as alcohol or recreational drugs.

You must tell your Treating HCP if you get any side effect, whether it is listed here or not. If you are worried, contact your Treating HCP right away.

Possible risks associated with program procedures

Physical exam

The examinations may cause discomfort.

Lumbar puncture injection procedure

The lumbar puncture procedure may cause pain, redness, swelling, tenderness, or bruising at the injection site, and infection. In addition, leaks of CSF could lead to headache, nausea, vomiting, and/or dizziness (also called post-lumbar puncture syndrome). Very rarely, a spinal nerve may be hit by the needle resulting in brief, shooting pain in your leg.

Taking blood samples

When you have your blood collected, you may experience some discomfort, bruising, and very rarely, infection at the site where the needle enters the skin. You may also experience dizziness, nausea, or fainting during blood collection. Please tell the Treating HCP if you do not feel well after having your blood collected.

Phone contacts

The follow-up telephone contacts from the Treating HCP may become a burden.

Personal data collection

There is a risk that you could be identified from your program data, however we make reasonable efforts to protect the confidentiality of your identifiable information as described earlier in this form.

6. What are the possible benefits from being in the program?

It is hoped that treatment with tofersen will help you, but this cannot be guaranteed and there may not be any direct benefit for you. Information from this program may help doctors find out more about the side effects associated with tofersen, and we hope that what we learn in the program may help other people with *SOD1*-ALS in the future.

7. What are the costs of taking part in the program?

There are no additional costs for you if you participate in the early access program as you will receive tofersen free of charge. Standard of care visits, tests, or procedures necessary for your ongoing care will be covered by your insurance, if applicable. Biogen will not provide additional financial support for participation in the program and you will not be paid for being in this program.

If you have any questions about costs to you from participating in the program or any questions about reimbursement, please speak with the Treating HCP.

8. What if I am injured as a result of taking part in the program?

The program sponsor (Biogen), the hospital/clinical site, or the Treating HCP will not be responsible or liable for any injury (whether or not treatment related). Be aware that your healthcare payer/insurer might not cover the costs of related injuries or illnesses. There are no plans to pay you or give you other compensation for an injury, should one occur. However, you will not lose any of your legal rights by signing this consent document.

If you are injured while receiving tofersen, your Treating HCP will discuss with you the available medical treatment options. If you want, you may arrange to have such treatment performed by another licensed HCP whom you select.

In the event of an emergency, seek immediate medical attention.

9. What if new information about the program or the program drug becomes available?

Sometimes, new information about the program treatment is received. You will be told if any information becomes available that may affect your willingness to carry on taking part in the program. If this happens, you will be told as soon as possible and your Treating HCP will discuss whether you should continue in the program. If you decide not to carry on, your Treating HCP will make arrangements for your care to continue. If you decide to continue in the program, you may be asked to sign a new consent form.

Also, if new information becomes available, your Treating HCP may stop your participation without your consent. If this happens, the reasons will be explained and arrangements will be made for your other medical care to continue.

10. What are my other options besides taking part in the program?

You do not have to participate in this program to receive care for your condition. If you decide not to participate in this program or change your mind later, there will be no penalties or loss of any benefits to which you are otherwise entitled.

11. Can the program be stopped or can I be taken out of it?

You may be taken out of the program even if you are willing to carry on.

Your participation in this program may be discontinued at any time and without your consent, if any of the following occur:

- The Treating HCP decides it is best for you because your condition has worsened or staying in the program is harmful for you
- The program has stopped
- Biogen decides that you or the Treating HCP did not follow the program instructions/directions
- Biogen, regulatory authorities, or the hospital board decide to stop the program
- There is a shortage in the supply of tofersen or the maximum number of people have been enrolled in the program
- An alternative and effective medicine becomes available
- Tofersen becomes commercially available for your condition in your country or you live in a country where local regulations require the program to be stopped at time of local approval
- You move so that your primary place of residence is outside of the country in which you were receiving treatment under this early access program
- There may be other reasons to take you out of the program that we do not know at this time

You can stop taking part in this program at any time without giving any reason. If you wish to stop, please tell your Treating HCP right away. Leaving this program will not stop you from getting standard medical care. If you leave the program, Biogen and your Treating HCP may continue to use the health information they collected about you, if it is needed for this program. If you decide to stop taking part in the program, you should talk to us first, so that we can plan a final visit.

If the Treating HCP determines that there could be a safety concern from a sudden withdrawal from the program, you may be required to remain under the Treating HCP's care for a period of time.

If you decide to participate in this program, it is important that you do the following:

- Follow all instructions, including keeping all scheduled visits
- Honestly answer all questions (including medical history), tell us about all medications that you are currently taking, and report any side effects
- Not participate in any other research program or early access program without approval from your Treating HCP

In some countries, laws and regulations require that the early access program stop when a drug receives regulatory approval or coverage under a national health insurance program. Where these laws and regulations exist, Biogen will not continue to provide tofersen free-of-charge to patients in a country where coverage for tofersen is covered through that country's health insurance program after the early access program has closed in that country.

12. What happens when the program stops?

During the program, you will receive tofersen free of charge. At the moment the program ends patients who are included should switch to commercially available tofersen. If tofersen is not commercially available in Belgium in the indication of the program, you will continue to receive tofersen.

13. Confidentiality: how will my personal information be used?

The Treating HCP will collect, record, and use "personal data" (meaning any information relating to an identified or identifiable natural person) about you for the program purposes. Your personal data collected during the program may include sensitive information about your physical or mental health or condition, and health information contained in your medical records, and other personal data such as your name, address, telephone number, date of birth, and gender.

A "controller" is the party determining the purposes for which and the means by which your personal data is processed. Both Biogen and the program site are controllers for this program. Biogen's European Union (EU) data protection representative, as required under European data protection law, is its affiliated company Biogen GmbH of Riedenburger Straße 7, 81677, Munich, Germany.

What is the legal basis for the processing of your personal data in the program?

All personal data collected about you in terms of this program will be processed on the basis of your consent and will be used only for the purposes described in this Informed Consent Form. The program cannot be performed without the collection and the processing of personal data, therefore you may only participate in the program if you agree to the processing of your personal data as described in this document.

You have the right to withdraw your consent for processing of your personal data at any time, without this affecting the lawfulness of processing based on consent before its withdrawal.

How do we share your information?

During the program, your collected personal data, including medical files, may be disclosed to Biogen, its representative assisting with the program, program monitors, and to auditors, government or regulatory health authorities, or independent ethics committees. Your medical files will be reviewed only at the hospital in order to check the information and verify the clinical program procedures, whilst ensuring your confidentiality.

Biogen has engaged Clinigen Healthcare Limited of Pitcairn House, Crown Square, Centrum 100, Burton on Trent, Staffordshire, DE14 2WW, UK ("**Clinigen**") to act on its behalf to manage the administration of the program. Clinigen will, on Biogen's behalf, collect your personal data in order to: (a) enroll you in the program; (b) effectively manage the program and provide the product supplied; (c) obtain an overview on participation, activity, and safety reporting in respect of the patient safety reporting obligations; (d) allow Biogen to comply with its regulatory responsibilities, including regulatory and safety reporting obligations; (e) allow Clinigen to comply with its contractual responsibilities supporting Biogen's compliance with Biogen's regulatory responsibilities, including regulatory and safety reporting obligations; and (f) comply with Clinigen's contractual obligation to validate each patient and to carry out import licence checks.

All information from the program may be published or sent to regulatory health authorities or health insurers in your country or other countries where regulatory approval or payment for the medication is required. Your identity will not be released except with your permission unless necessary for the vital interests of safety.

Medical records of program participants are stored and treated as confidential.

A description of this program may be available online if required by local law. This information will not include information that can identify you.

The program may be shown at scientific meetings and published in journals to inform other doctors and health professionals. Your identity will be kept private in any publication or presentation.

Several people and organizations may review or receive your identifiable personal data. They will need this information to look at the data. These groups include:

- Members of the team at your program/treatment center
- The HCP who is treating you for your *SOD1*-ALS or other medical conditions if this HCP is someone other than the Treating HCP
- People from the independent ethics committee or regulatory health authorities who have a responsibility to protect human patients
- People from Biogen, its affiliates or companies, and laboratories that work for them, including groups who look at the safety of this program
- The local regulatory health authority

What happens to my data if I report an adverse reaction?

If you think you were harmed by being in the program or suffer any adverse reaction (known as an "adverse event"), your Treating HCP will share this adverse event information, including your health data, with Biogen. This is a legal requirement under saferty reporting laws. Biogen will then report the adverse event to relevant national, European and international safety databases, in accordance with applicable laws.

Will my personal data be transferred outside of Europe?

Some of the transfers mentioned in the preceding sections will include transfers to countries outside your country and the European Economic Area (EEA). Biogen takes appropriate steps to ensure your personal data is adequately protected if transferred internationally, including having Standard Contractual Clauses, or other adequate measures, in place to provide an adequate level of data protection. Upon your request, Biogen will provide you with further information on any data transfer agreements with international recipients.

How long will my personal data be kept?

Your personal data will be kept for no longer than 25 years following the end of the program. Because patient safety is paramount, Biogen will retain all the information it collects as a result of an adverse event report indefinitely to ensure that it can continuously monitor the safety of its products over time.

What are your further data protection rights?

You may contact the Treating HCP and/or Biogen at any time to exercise the following rights under data protection law:

- Access and receive your personal data or require information about the personal data that we hold about you
- Ask us to restrict our processing of your personal data or object to our processing
- Ask for your personal data to be provided on a portable basis; and
- Ask us to correct or erase information we hold about you.

Please note that some of these rights are limited by applicable data protection law and we have the right to collect, process, and hold your personal data to perform our legal obligations. You may, should you feel it necessary, lodge a complaint with your local data protection authority if you feel your data protection rights have been infringed.

If you have any questions about the processing of your personal data or the exercise of your rights associated with these data, please contact:

- Preferably, your Treating HCP whose contact details are indicated below in this document
- Biogen's data protection officer, at the following address: privacy@biogen.com
- The data protection officer of the [Program site]: [DPO details to be entered by site]

14. Who can I contact if I have questions or concerns about the program or I need more information or help?

If you have any questions or concerns about the program, you can call any of the people listed below. You can call about any matter associated with the program, before or after you sign this form. This includes complaints or questions about your rights as a program participant or if you feel that you have experienced a research-related injury.

Treating HCP: <Name of Treating HCP>
Phone: <Phone Number of Treating HCP >

Program coordinator: <Name of Program Coordinator>
Phone: <Phone Number of Program Coordinator>

If your questions are about scheduling of program appointments, the program coordinator is the best person to call.

Thank you for reading this and considering if you will participate in this early access program.

Consent Form

Program Title: Global Early Access Program to Provide Tofersen to Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Associated with a Mutation in the Superoxide Dismutase 1 (*SOD1*) Gene
Short Program Title: Early Access Program for Tofersen
Program Sponsor Name: Biogen Inc.

Program Sponsor Address: 225 Binney St, Cambridge, Massachusetts, 02142, United States
Program Site:
Treating HCP:
I confirm the following:

• I have read and understood the information sheet for the above early access program, and have had enough time to think about my taking part.	*Patient initial*
• I am satisfied with the answers given to all of my questions.	*Patient initial*
• I voluntarily agree to be part of this program, to follow the program procedures, and to provide necessary information to the Treating HCP, or other staff members, as requested.	*Patient initial*
• I understand that I am free to withdraw from this program at any time without giving a reason and without my medical care or legal rights being affected.	*Patient initial*
• I have received a copy of this information sheet and consent form to keep for myself.	*Patient initial*
• I agree if the Treating HCP is not my primary care physician, my primary care physician may be told about my taking part in this program and asked medical information about me.	*Patient initial*
• I agree to my samples being taken and used as described in this information sheet.	*Patient initial*
• I consent that my personal data, and sensitive personal data, including data concerning my health, which are collected and used as part of this program, to be reviewed, processed, and disclosed by and to Biogen and its authorized representatives for the purposes described in this form.	*Patient initial*

By signing this document, I agree that my personal data, including data concerning my health, will be collected, used, and processed as described in the consent form.
I understand, I may also be contacted at a later date(s) for my permission in connection with this or any related program.

By signing this document, I agree to participate in this program, as set out in this information sheet and consent form. I agree to permit contingency measures to enable program conduct in exceptional circumstances.

_____
My name (or the name of my legally authorized representative)

_____ _____
Signed (by me or my legally authorized representative) Date

Treating HCP/Authorized Designee

I, the undersigned, have fully and carefully explained the program to this patient and/or legally authorized representative and certify that, to the best of my knowledge, they clearly understand the nature, risks, and benefits of their participation in this program.

I confirm that the patient and/or legally authorized representative was given an opportunity to ask questions about the program, and all the questions asked by them have been answered correctly and to the best of my ability.

I confirm that the patient has not been forced into giving consent, and the consent has been given freely and voluntarily.

A copy of this information and consent form has been provided to the patient.

_____
Name of person conducting the informed consent discussion

_____ _____
Signature of person conducting the informed consent discussion Date