

# INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PATIËNT

Titel van het programma: Programma voor gebruik in schrijnende gevallen met geïnhaleerde stikstofmonoxide (iNO) toegediend aan de hand van het INOPULSE apparaat voor de behandeling van patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met Chronisch Obstructief Longlijden (COPD), die deelnamen aan de PULSE-COPD-007 studie.

Opdrachtgever van het programma: *Bellerophon Pulse Technologies LLC, 184 Liberty Corner Road, Suite 302, Warren, NJ 07059, USA*

Onderzoeksinstelling: *FLUIDDA nv, Groeningenlei 132, 2550 Kontich, België*

Comité voor Medische Ethiek: *Comité Medische Ethiek, Universitair ziekenhuis Antwerpen, wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, België*

Verantwoordelijke arts: Dr. Maria De Decker, Tel: 03/450 87 20

## I Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

### Inleiding

Uw arts stelt u een behandeling met iNO (toegediend aan de hand van het INOPULSE apparaat) voor, ter behandeling van uw pulmonale hypertensie geassocieerd met Chronisch Obstructief Longlijden (COPD).

Voordat u toestemt om de behandeling te ontvangen, is het belangrijk dat u volgende uitleg over het geneesmiddel/medisch apparaat leest en begrijpt. Indien u vragen heeft omtrent het geneesmiddel, beslis dan pas om al dan niet de behandeling te ondergaan nadat al uw vragen beantwoord zijn.

Voordat u beslist over uw deelname aan dit "compassionate use" programma willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de arts of zijn of haar vertegenwoordiger. Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

### Als u aan dit programma deelneemt, dient u het volgende te weten:

- Dit programma wordt opgestart na evaluatie door één ethische comité.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de arts laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten. De beslissing om al dan niet (verder) deel te nemen zal geen enkele negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen noch op de relatie met de behandelende arts(en).
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de arts of een medewerker van zijn of haar team.

### Doelstelling en beschrijving van het programma

Uw arts heeft u gevraagd of u een behandeling wenst met geïnhaleerde stikstofmonoxide ("iNO"), bij inademing via een medisch apparaat, de INOpulse®, aangezien u wordt gezien als een patiënt voor wie geen andere bevredigende behandeling bestaat in België en die naar de mening en het klinische oordeel van uw behandelende arts baat zou kunnen hebben bij de behandeling.

Om aan dit programma te kunnen deelnemen, moet u aan een aantal voorwaarden voldoen. Om die reden kan uw behandelende arts beslissen om een aantal tests uit te voeren.

U zal in aanmerking komen als u Pulmonale Hypertensie (PH) geassocieerd met geassocieerd met Chronisch Obstructief Longlijden (COPD) heeft, u momenteel langdurige zuurstoftherapie (LTOT) krijgt en u heeft deelgenomen aan de klinische studie van iNO in het UZA. Patiënten met een minimum leeftijd van 40 jaar zullen in aanmerking komen.

Geïnhaleerde stikstofoxide is goedgekeurd voor gebruik bij de behandeling van kinderen die moeite hebben met ademen en een gedaald zuurstofgehalte in het bloed hebben door pulmonale hypertensie. Geïnhaleerde stikstofoxide is niet goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen met PH geassocieerd met COPD. Gezien dit product voorlopig nog niet beschikbaar is voor de behandeling van uw ziekte, zal u geïnhaleerde stikstofoxide toegediend krijgen via het medisch apparaat (de INOpulse®) in het kader van een “compassionate use” programma.

### **Wat is een “Compassionate Use” Programma (CUP)?**

Men verstaat onder “gebruik in schrijnende gevallen” het gratis beschikbaar stellen, om redenen van medeleven, van een geneesmiddel dat in België nog niet in de handel is, aan een groep patiënten zoals jij, en die, in de opinie en klinische beoordeling van de behandelende dokter baat zouden hebben bij een behandeling met dit geneesmiddel. Dergelijk programma (CUP) is enkel mogelijk indien de patiënten lijden aan een chronische, ernstig slopende of levensbedreigende ziekte of aandoening, die niet op een bevredigende wijze kan behandeld worden met een geneesmiddel dat op dit moment in België in de handel is en dat is toegelaten voor die aandoening. Er moeten voor dit geneesmiddel nog klinische proeven gaande zijn of een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend.

In een programma voor gebruik in schrijnende gevallen is het mogelijk een niet goedgekeurd geneesmiddel te gebruiken voor het behandelen van een patiënt met een chronische, die naar de mening van de behandelende arts niet op bevredigende wijze kan worden behandeld door een op dit moment goedgekeurd product in België.

### **Verloop van het programma**

Indien u voldoet aan alle voorwaarden om aan het programma mee te doen, zal u iNO kunnen toegediend krijgen tot het beschikbaar is in de handel voor de behandeling van PH-COPD in België of tot, in het oordeel van de behandelende arts, u niet langer in aanmerking komt voor voortzetting van de behandeling, of voor zover Bellerophon een solvabel bedrijf is.

U zult iNO toegediend krijgen aan een dosis van 30 mcg/kg IBW/ uur (INOpulse® setting van 30 mcg/kg IBW/uur).

De behandelende arts of een lid van zijn team zal met u minstens om de 4 maanden contact opnemen om na te vragen of u eventuele klachten heeft.

NO is een kleurloos gas dat na mengen met zuurstof snel omgezet in stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) en wordt bruin. Het is niet brandbaar, maar ondersteunt verbranding. NO is een krachtige endogene (van binnenuit) vaatverwijder. Het heeft een rol in bloeddrukcontrole, in neurotransmissie (het overbrengen van informatie van de ene zenuwcel naar de andere) en in immuun functie.

### **Risico's en ongemakken**

#### **A. De risico's verbonden met het inademen van NO zijn als volgt:**

##### ***Reactieve pulmonale hypertensie***

Reactieve pulmonaire hypertensie kan optreden wanneer geïnhaleerd stikstofoxide te snel wordt gestopt. Wanneer dit gebeurt, kan de bloeddruk in de longen plotseling verhogen wat kan resulteren in een afname van zuurstofgehalte in het bloed, een lage bloeddruk in het lichaam (hypotensie) of, in zeer ernstige gevallen, hartstilstand (stoppen van het hart) of dood. Dit syndroom komt vooral voor bij pasgeboren baby's of bij patiënten die ernstig ziek zijn en op intensieve zorgen liggen. Intensieve

zorgen is een speciale afdeling van het ziekenhuis die gespecialiseerd is in de behandeling van patiënten met levensbedreigende aandoeningen.

In een recente studie waarbij patiënten met Pulmonale Hypertensie (PH) geassocieerd met Idiopathische longfibrose (IPF) werden behandeld met iNO (toegediend door het iNOpulse® apparaat), werd er een ernstige reactieve pulmonale hypertensie vastgesteld. IPF is een chronische ziekte gekenmerkt door een progressieve achteruitgang van de longfunctie. "Progressief" betekent dat de ziekte erger wordt na verloop van tijd. De term longfibrose betekent bindweefselvorming (littekenvorming) in het longweefsel en is de oorzaak van een verergerende kortademigheid.

### ***Stikstofdioxide Vorming***

Geïnhaleerde stikstofmonoxide kan ook reageren met zuurstof om stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) te vormen. NO<sub>2</sub> kan longirritatie of ontsteking veroorzaken. Het iNOpulse® apparaat bevat veiligheidsfuncties om vorming van NO<sub>2</sub> te voorkomen.

### **B. Voor het apparaat (iNOpulse®):**

Het belangrijkste risico van het studie-apparaat is als het apparaat niet goed werkt als gevolg van een storing of schade. De patiënt heeft een back-up apparaat voor gebruik als dit gebeurt.

### **C. Voor de Neusbril:**

Je kan roodheid, bloeding of, in ernstige gevallen, ulceraties (zweren) in de neus hebben door irritatie ten gevolge van de plastic buis of de constante stroom van gas in je neus.

### **D. Voor mogelijke geneesmiddelinteracties:**

Er zijn verschillende geneesmiddelen (met voorschrift en zonder voorschrift) die problemen kunnen veroorzaken wanneer ze samen met de studiemedicatie worden genomen. De onderzoeker zal zorgvuldig alle medicatie die u neemt beoordelen voor het geven van de studiemedicatie. Gelieve eerst met uw studie-arts te overleggen voordat u nieuwe medicatie neemt tijdens uw deelname aan de studie. Als u vragen heeft over dit onderzoek, nu of in de toekomst, kunt u contact opnemen met Prof. dr. W. De Backer of andere leden van het team.

Ook is het mogelijk dat zich andere risico's en ongemakken voordoen die op dit moment nog onbekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de arts te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met het programma of niet.

### **E: Contraceptie, zwangerschap en borstvoeding.**

Vrouwelijke deelnemers: De gevolgen van het gebruik van iNO voor het ongeboren kind of voor de zuigeling zijn niet volledig gekend. U mag daarom niet deelnemen aan dit programma als u zwanger bent, zwanger wenst te worden of borstvoeding geeft.

Indien u kiest om aan dit programma deel te nemen, dient u gebruik te maken van één van de erkende contraceptiemethoden (om te voorkomen dat u zwanger wordt). Uw arts zal met u de verschillende doeltreffende opties bespreken die in bijlage zijn vermeld (Sectie III, punt 1).

Mannelijke deelnemers: We weten niet hoe het gebruik van iNO een effect kan hebben op een foetus of een zuigeling. Daarom is het belangrijk om zwangerschap van uw partner te vermijden en contraceptie toe te passen zolang het geneesmiddel wordt toegediend. U verbindt zich ertoe om uw partner te vertellen dat u aan dit programma deelneemt en haar op de hoogte te brengen van het mogelijke risico voor het ongeboren kind. Als een seksuele partner zwanger wordt tijdens het programma, raadpleeg dan de behandelende arts en vraag je partner om het haar huisarts meteen te vertellen.

Omdat er geen informatie over het effect van het gebruik van iNO op de zwangerschap of het ongeboren kind beschikbaar is, zal de arts contact met u opnemen in de loop van de zwangerschap en zal u vragen om de uitkomst van de zwangerschap en de conditie van uw pasgeborene te volgen.

### **Melding van nieuwe informatie**

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van het programma belangrijke nieuwe informatie over iNO/INOpulse beschikbaar wordt. Men zal u op de hoogte brengen van nieuwe belangrijke informatie die invloed kan hebben op uw beslissing om uw deelname aan het programma voort te zetten.

In dat geval zal men u vragen ofwel om een aanvulling bij de toestemmingsverklaring te ondertekenen ofwel om een nieuw informatie- en toestemmingsdocument te ondertekenen.

Indien u in het licht van de nieuwe belangrijke informatie besluit om uw deelname aan het programma te beëindigen, zal uw arts erop toezien dat u ook nadien op de best mogelijke wijze behandeld wordt.

### **Voordelen**

Indien u besluit om aan dit programma deel te nemen, kan iNO al dan niet gunstig blijken te zijn voor de behandeling van uw aandoening of het verminderen van de symptomen ervan.

### **Andere behandelingen**

U kan verkiezen om uw gangbare behandeling bij uw dokter verder te zetten. Dit kan andere behandelingen omvatten die beschikbaar zijn in België.

U kan ook beslissen om:

- aan een klinische studie deel te nemen;
- momenteel geen behandeling te volgen.

Bespreek met uw behandelende arts de mogelijke behandelingen die er zijn voor u.

### **Stopzetting van de deelname**

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan het programma om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten. Wel kan het voor de arts en de opdrachtgever nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt omdat de aan de behandeling verbonden beperkingen te zwaar zijn (bijvoorbeeld te veel onaangename bijwerkingen).

Het is ook mogelijk dat de arts uw deelname aan het programma stopzet omdat u zwanger bent, omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid of omdat hij/zij vaststelt dat u zich niet aan de voorschriften voor deelname houdt.

Ook gebeurt het soms dat de bevoegde nationale of internationale autoriteiten, de ethische comités die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor het programma of de opdrachtgever het programma stopzetten omdat uit de verzamelde informatie blijkt dat de behandeling niet werkt (de gezondheid van de deelnemers verbetert niet voldoende) of dat de behandeling meer of ernstigere bijwerkingen veroorzaakt dan verwacht of voor een andere reden zoals bijvoorbeeld de beslissing om het programma en de ontwikkeling van het geneesmiddel stop te zetten.

### **Behandeling na stopzetting van het programma**

In alle situaties waarbij de deelname aan het programma wordt stopgezet, maar ook wanneer het programma volgens planning is afgerond, zal uw arts uw gezondheid onderzoeken en u de beste behandeling die beschikbaar is voorschrijven.

**Indien u aan dit programma deelneemt, vragen wij u het volgende:**

- Ten volle mee te werken voor een correct verloop van het programma.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.
- Niet deel te nemen aan andere klinische studies met een experimentele behandeling -ongeacht of het een studiegeneesmiddel, medisch hulpmiddel of een procedure betreft- tijdens uw deelname aan het programma.
- Steeds uw “deelnemerskaart” bij u te hebben. Dit is verplicht voor uw veiligheid indien u een spoedbehandeling moet ondergaan in een ziekenhuis waar men u niet kent.

**U moet eveneens weten dat:**

- het voor uw veiligheid aanbevolen is om uw huisarts of andere behandelende artsen die bij uw behandeling betrokken zijn te informeren over uw deelname aan dit programma. Wij vragen u om hiervoor uw toestemming te geven. U moet bevestigen dat u hiermee akkoord gaat in het toestemmingsformulier.

**Contact**

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de behandelende arts (Prof Dr. De Backer Wilfried) of een medewerker van zijn team op het telefoonnummer (03 880 99 78).

In geval van nood, kan u bellen naar het noodnummer 100.

Buiten de consultatie-uren moet u zich aanmelden op de spoedafdeling van uw ziekenhuis en vermelden dat u deelneemt aan dit programma. Uw dossier zal nuttige informatie bevatten voor de behandelde arts met betrekking tot het programma.

Als u vragen hebt met betrekking tot uw rechten als deelnemer aan het programma, kan u contact opnemen met de ombudsdienst in uw ziekenhuis op het telefoonnummer: 03 880 92 09. Indien nodig kan de ombudsdienst u in contact brengen met het Ethisch Comité.

Titel van het programma: Programma voor gebruik in schrijnende gevallen met geïnhaleerde stikstofmonoxide (iNO) toegediend aan de hand van het INOPULSE apparaat voor de behandeling van patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met Chronisch Obstructief Longlijden (COPD), die deelnamen aan de PULSE-COPD-007 studie.

## II Geïnformeerde toestemming

### Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van het programma en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan dit programma vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan dit programma stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan dit programma gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (Sectie III punt 2). Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België.

Ik ga ermee akkoord dat mijn huisarts en andere specialisten die betrokken zijn bij mijn behandeling op de hoogte worden gesteld van mijn deelname aan dit programma.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

### Getuige / Tolk (indien van toepassing)

Ik ben tijdens het volledige proces van informatieverstrekking aan de deelnemer aanwezig geweest en ik bevestig dat de informatie over de doelstellingen en procedures van het programma op adequate wijze is verstrekt, dat de deelnemer het programma naar alle waarschijnlijkheid heeft begrepen en dat de toestemming tot deelname aan het programma uit vrije wil is gegeven.

Naam, voornaam en hoedanigheid van de getuige / tolk:

Datum en handtekening van de getuige / tolk:

**Arts-onderzoeker**

Ik ondergetekende..... (naam, voornaam), arts, verklaar de benodigde informatie inzake dit programma mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan het programma en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Datum en handtekening van de arts

Titel van het programma: Programma voor gebruik in schrijnende gevallen met geïnhaleerde stikstofmonoxide (iNO) toegediend aan de hand van het INOPULSE apparaat voor de behandeling van patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met Chronisch Obstructief Longlijden (COPD), die deelnamen aan de PULSE-COPD-007 studie.

### III Aanvullende informatie

#### 1. Aanvullende informatie over de risico's die verbonden zijn aan deelname aan dit programma

##### Contraceptie, zwangerschap bij de deelnemster/vrouwelijke partner van de deelnemer, risico's voor het ongeborn kind / kind dat borstvoeding krijgt.

Indien u een vrouw bent die nog steeds in staat is om kinderen te krijgen, moet u akkoord gaan met één van de volgende aanvaardbare voorbehoedsmiddelen die u consequent en correct moet gebruiken zolang u deel neemt aan dit programma:

- Volledige onthouding van geslachtsgemeenschap; of
- Implantaten van levonorgestrel geplaatst gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan het gebruik van iNO, maar niet langer dan het derde opeenvolgende jaar na het inbrengen; of
- Injecteerbare progestageen toegediend gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan het gebruik van iNO; of
- Oraal voorbehoedsmiddel (gecombineerd of alleen progestageen) toegediend gedurende ten minste een maandelijke cyclus voorafgaand aan het gebruik van iNO; of
- Dubbele barrière methode: condoom of een afsluitend kapje (diafragma (Pessarium)/ Cervixkapje) plus zaaddodend middel (schuim / gel / film / crème / zetpil); of
- Een spiraaltje, ingebracht door een gekwalificeerde arts, met gepubliceerde gegevens waaruit blijkt dat de verwachte hoogste faalpercentage minder is dan 1% per jaar; of
- Oestrogeen vaginale ring; of
- Percutane anticonceptiepleister.

Indien u een man bent, bent u niet toegestaan om kinderen te verwekken zolang u deelneemt aan dit programma. U mag ook geen sperma doneren zolang u deelneemt aan dit programma.



## **2: Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een "compassionate use" programma**

### ***Ethische comités***

Dit programma werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité nl. de Commissie Medische Ethiek van Universitair Ziekenhuis Antwerpen dat een gunstig advies heeft uitgebracht. Het ethische comité heeft als taak de personen die aan programma's/klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een programma gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de balans tussen risico's en voordelen gunstig is voor de deelnemers, of het programma wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004.

U dient het positief advies van het Ethische Comité in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan dit programma.

### ***Vrijwillige deelname***

Aarzel niet om alle vragen te stellen die bij u opkomen voordat u tekent. Neem de tijd om er over te praten met een vertrouwenspersoon indien u dat wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan dit programma of met dit programma te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan dit programma deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de arts beïnvloeden, noch de kwaliteit van uw verdere verzorging.

Als u aanvaardt om aan dit programma deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De arts zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie over dit programma heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Voor uw veiligheid is het wel aanbevolen om de arts op de hoogte te stellen indien u besluit uw deelname aan het programma stop te zetten.

### ***Kosten in verband met uw deelname***

De opdrachtgever stelt iNO gratis ter beschikking zolang u deelneemt aan dit programma.

U en uw ziekteverzekering zullen verder de kosten blijven dragen van onderzoeken, procedures en andere geneesmiddelen die deel uitmaken van uw standaard medische verzorging. Er zal geen vergoeding worden toegekend door de opdrachtgever in geval van een eventueel letsel of kosten als gevolg van uw deelname aan het programma. De kosten voor deze zorg zullen u of uw derde betalende partij (bijv. uw ziektekostenverzekering) op de gebruikelijke wijze en conform van toepassing zijnde wetten in rekening worden gebracht.

Als u vragen heeft over medische onkosten en ziekenhuiskosten, dekking van de ziekteverzekering of onkosten met betrekking tot het programma, gelieve deze te bespreken met uw behandelende arts en uw verzekeraar. Bespreek ook de kosten voor de behandeling van bijwerkingen als dat nodig zou zijn. Anders zou u misschien onverwachte kosten kunnen krijgen door uw deelname aan dit programma.

### ***Vertrouwelijkheidsgarantie***

Sommige informatie, betreffende de bijwerkingen die u gemeld heeft aan uw arts tijdens uw deelname aan dit programma, zal aan de opdrachtgever van dit programma worden overgebracht.

U hebt het recht om aan de arts te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van het programma. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn<sup>1</sup>.

De arts is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

---

<sup>1</sup> Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

Om uw anonimiteit te beschermen zal, bij elke overdracht van uw gegevens naar de sponsor, uw identiteit vervangen worden door een unieke identificatiecode van dit programma. De arts en zijn team zullen gedurende het programma de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier.

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren.

Om de kwaliteit van het programma te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van het programma of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de arts en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar medewerkers).

De gecodeerde gegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Ze kunnen ook doorgegeven worden aan andere sites van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonsgegevens verschillend of minder strikt kunnen zijn. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm zoals hierboven uitgelegd.

Uw toestemming om aan dit programma deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever zal de verzamelde gegevens gebruiken in het kader van het programma waaraan u deelneemt.

Indien u uw toestemming tot deelname aan het programma intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

### ***Bescherming van de persoonlijke levenssfeer***

Uw identiteit en uw deelname aan dit programma worden strikt vertrouwelijk behandeld. Uw persoonlijke gegevens zullen in een, specifiek voor het programma, centraal register worden geregistreerd en door de verantwoordelijke voor dit programma worden behandeld. De persoonsgegevens worden verkregen voor welbepaalde, uitdrukkelijk omschreven doeleinden en zullen niet verder worden verwerkt op een wijze die onverenigbaar is met deze doeleinden. De bescherming van de persoonsgegevens wordt gewaarborgd door het advies 24/2014 van 2 april 2014 betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

# FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ POUR LE PATIENT

Titre du programme : Programme d'usage compassionnel avec de l'oxyde d'azote inhalé (iNO) à utiliser dans le dispositif INOpulse pour le traitement de patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et qui ont participé à l'étude PULSE-COPD-007.

Commanditaire du programme : *Bellerophon Pulse Technologies LLC, 184 Liberty Corner Road, Suite 302, Warren, NJ 07059, USA*

Institut de recherche : *FLUIDDA sa, Groeningenlei 132, 2550 Kontich, Belgique*

Comité d'éthique médicale : *Comité Medische Ethiek, L'Hôpital Universitaire d'Anvers, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgique*

Médecin responsable : Dr. Maria De Decker, Tél. : 03/450 87 20

## I Informations essentielles à votre décision d'intégrer l'étude

### Introduction

Votre médecin vous propose un traitement avec iNO (administré via un dispositif INOPULSE) pour le traitement de votre hypertension pulmonaire associée à une Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Avant d'accepter de recevoir le traitement, il est important que vous lisiez et compreniez les explications suivantes sur le médicament et le dispositif médical. Si vous avez des questions sur le médicament, veuillez ne décider de prendre part à l'étude qu'une fois que vous aurez reçu toutes les réponses aux questions que vous vous posez.

Avant d'accepter de participer à ce programme d'usage compassionnel, nous vous invitons à prendre note de ses implications en matière d'organisation, de risques et d'avantages possibles, afin de vous permettre de prendre une décision en tenant pleinement compte des implications. C'est ce qu'on appelle un « consentement éclairé ».

Lisez attentivement ces quelques pages d'informations et posez toutes vos questions éventuelles au médecin ou à son représentant. Ce document se compose de trois parties : l'information essentielle à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires (annexes) détaillant certains aspects de l'information de base.

### Si vous participez à ce programme, vous devez savoir que :

- Ce programme est lancé après avoir été examiné par un ou plusieurs comités d'éthique.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute coercition. Votre participation nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après avoir signé ce document, vous pouvez arrêter votre participation en informant le médecin de votre décision. Votre décision de ne pas ou ne plus participer au programme n'aura aucun impact sur la qualité de vos soins, ni sur votre relation avec le médecin traitant.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat sera garanti lors de la publication des résultats.
- Vous pouvez contacter le médecin ou un membre de son équipe à tout moment pour recevoir toute information supplémentaire.

### Objectifs et description du programme

Votre médecin vous a invité à être traité avec de l'oxyde d'azote inhalé (« iNO »), par inhalation à l'aide d'un dispositif médical, l'INOpulse®. Vous êtes donc considéré comme un patient pour qui il

n'existe aucun autre traitement satisfaisant en Belgique et ce dernier a jugé bon de vous proposer de bénéficier du traitement, selon son opinion et son jugement clinique de votre cas.

Pour participer à ce programme, vous devez respecter certains critères. Pour cette raison, votre médecin traitant peut décider d'effectuer un certain nombre de tests.

Vous serez admissible si vous présentez une hypertension pulmonaire (HP) associée à une Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), si vous recevez actuellement de l'oxygénothérapie à long terme (OLT) et si vous avez déjà participé à l'étude clinique sur l'iNO de l'UZA. Les patients âgés d'au moins 40 ans seront admissibles.

L'oxyde d'azote inhalé a été approuvé pour être utilisé dans le traitement des enfants atteints de difficulté respiratoire et qui présentent un taux d'oxygène réduit dans le sang en raison d'une hypertension pulmonaire. L'utilisation d'oxyde d'azote inhalé n'a pas été approuvée pour des adultes atteints de PH associés à une BPOC. Comme ce produit n'est pas encore disponible à la vente pour le traitement de votre maladie pour le moment, vous recevrez de l'oxyde d'azote inhalé à l'aide du dispositif médical (l'INOpulse®) dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel.

### **Qu'est-ce qu'un programme d'usage compassionnel (PUC) ?**

On entend par « usage compassionnel » la mise à disposition gratuite d'un médicament qui n'est pas commercialement disponible en Belgique, pour des raisons de compassion, à un groupe de patients comme vous et ceux qui, selon l'opinion et le jugement clinique du médecin traitant, bénéficieraient d'un traitement avec ce médicament. Un tel programme (PUC) n'est possible que si les patients souffrent d'une maladie ou d'une affection chronique, sérieusement handicapante ou mortelle, qui ne peut pas être traitée de manière satisfaisante par un médicament actuellement disponible en Belgique et autorisée pour le traitement de cette maladie. Des essais cliniques doivent être encore en cours pour ce médicament ou une demande d'autorisation de mise sur le marché doit avoir été soumise au préalable.

Lors d'un programme d'usage compassionnel, il est possible d'utiliser un médicament non autorisé pour traiter un patient chronique qui, selon l'avis du médecin, ne peut pas être traité de manière satisfaisante par un produit actuellement homologué en Belgique.

### **Plan du programme :**

Si vous répondez à tous les critères pour participer au programme, vous pourrez recevoir iNO jusqu'à ce qu'il soit disponible en Belgique pour le traitement de la HP-BPCO ou jusqu'à ce que, selon l'avis du médecin traitant, vous ne soyez plus admissible à la poursuite du traitement, ou aussi longtemps que Bellerophon sera une société solvable.

Vous recevrez l'iNO à raison de 30 mcg/kg IBW/heure (réglage INOpulse® de 30 mcg/kg IBW/h).

Le médecin traitant ou l'un membre de son équipe vous contactera au moins tous les 4 mois pour vous demander si vous avez des plaintes à nous communiquer.

Le NO est un gaz incolore qui, lorsqu'il est mélangé avec de l'oxygène, se convertit rapidement en dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et devient brun. Il n'est pas inflammable mais supporte la combustion. Le NO est un vasodilatateur endogène puissant (en interne). Il joue un rôle dans le contrôle de la tension artérielle, ainsi que dans la neurotransmission (le transfert d'information d'une cellule nerveuse à une autre) et la fonction immunitaire.

## **Risques, et inconvénients**

### **A. Les risques associés à la respiration de NO sont les suivants :**

#### ***Hypertension pulmonaire réactionnelle***

L'hypertension pulmonaire réactionnelle peut se produire lorsque l'oxyde d'azote inhalé est arrêté trop brusquement. Si cela se produit, la pression sanguine dans les poumons peut augmenter soudainement, ce qui peut entraîner une diminution du niveau d'oxygène dans le sang, une pression artérielle basse (hypotension) ou, dans des cas très graves, un arrêt cardiaque (arrêt du cœur) et un décès. Ce syndrome se produit principalement chez les nouveau-nés ou chez les patients gravement malades aux soins intensifs. Les soins intensifs est un département spécial de l'hôpital qui se spécialise dans le traitement des patients atteints de maladies potentiellement mortelles.

Dans une étude récente où les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HP) associée à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ont été traités par iNO (administré par le dispositif iNOpulse®), une hypertension pulmonaire réactionnelle sévère a été observée. La FPI est une maladie chronique caractérisée par un déclin progressif de la fonction pulmonaire. « Progressive » signifie que la maladie s'aggrave au fil du temps. Le terme « fibrose pulmonaire » signifie la cicatrisation du tissu pulmonaire et cause la détérioration de l'essoufflement.

#### ***Formation de dioxyde d'azote***

L'oxyde nitrique inhalé peut également réagir avec de l'oxygène pour former du dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>). Le NO<sub>2</sub> peut provoquer une irritation ou une inflammation des poumons. Le dispositif iNOpulse® présente des caractéristiques de sécurité empêchant la formation de NO<sub>2</sub>.

### **B. Pour le dispositif (iNOpulse®) :**

Le risque principal du dispositif est lié à un mauvais fonctionnement de l'appareil (dysfonctionnement ou d'un endommagement). Les patients posséderont un dispositif de secours à utiliser si cela se produit.

### **C. Pour la canule nasale :**

Vous pouvez présenter des rougeurs, des saignements ou, dans des cas graves, des ulcérations (plaies) dans le nez, résultats d'une irritation due aux tubes en plastique ou au flux constant de gaz dans le nez.

### **D. Concernant les interactions potentielles avec les médicaments :**

Il existe plusieurs médicaments (avec et sans ordonnance) qui peuvent causer des problèmes lorsqu'ils sont pris en association avec le médicament étudié. Le médecin examinera attentivement tous les médicaments que vous prenez avant de vous donner le médicament étudié. Consultez votre médecin avant de prendre de nouveaux médicaments tant que vous êtes dans ce programme. Si vous avez des questions concernant ce programme, maintenant ou dans le futur, veuillez contacter le Prof. Dr W. De Backer ou d'autres membres de son équipe.

Il est également possible que d'autres risques et inconvénients se produisent, qui ne sont pas connus actuellement. Il est donc important de signaler toute nouvelle plainte concernant votre état de santé le plus tôt possible au médecin, que cette plainte soit selon vous associée au programme ou non.

### **E : Contraception, grossesse et allaitement.**

**Participants féminins :** Étant donné que les effets de l'utilisation d'iNO sur un enfant à naître ou un nourrisson ne sont pas connus, vous ne pourrez pas participer à ce programme si vous êtes enceinte, souhaitez être enceinte ou si vous allaitez.

Si vous choisissez de participer à ce programme, vous devez utiliser une des méthodes de contraception autorisées (afin de ne pas tomber enceinte au cours du traitement). Votre médecin traitera les différentes options appropriées avec vous, comme décrit dans l'annexe (section III, point 1).

**Participants masculins** : l'utilisation d'iNO pendant la grossesse pourrait entraîner un risque inconnu dans le développement d'un embryon et d'un fœtus. Pour cette raison, il est important que votre partenaire ne tombe pas enceinte pendant la durée de l'administration du médicament. Vous vous engagez à informer votre partenaire de votre participation à ce programme et du risque potentiel pour un embryon ou un fœtus à venir. Si un partenaire sexuel tombe enceinte pendant le programme, consultez le médecin traitant et demandez à votre partenaire de le notifier immédiatement son généraliste.

Étant donné qu'aucune information sur l'effet de l'utilisation d'iNO sur la grossesse ou l'enfant à naître n'est disponible, le médecin vous contactera pendant la grossesse et vous demandera de suivre le résultat de la grossesse et l'état de votre nouveau-né.

### **Notification de nouvelles informations**

Il se peut que, au cours du programme, de nouvelles informations importantes sur iNO/INOpulse soient disponibles. Vous serez alors informé de tout nouvel élément qui pourrait affecter votre décision de continuer à participer à ce programme.

Dans ce cas, vous devrez signer soit un addendum au formulaire de consentement, soit un nouveau formulaire de consentement éclairé.

Si, à la lumière des nouvelles informations, vous décidez d'arrêter de participer au programme, votre médecin veillera à ce que vous continuiez de recevoir le meilleur traitement possible.

### **Avantages**

Si vous acceptez de participer à ce programme, iNO peut ou non être bénéfique pour traiter votre maladie ou pour soulager vos symptômes.

### **Traitement alternatif**

Vous pouvez choisir de continuer votre traitement habituel avec votre médecin. Cela peut inclure d'autres traitements disponibles en Belgique.

Vous pouvez également décider de :

- Participer à une étude clinique ;
- Ne pas être traité actuellement.

Discutez avec votre médecin traitant des traitements possibles qui vous sont offerts.

### **Retrait du programme**

Votre participation est volontaire. Vous avez le droit de vous retirer du programme pour quelle raison que ce soit, sans avoir à justifier votre décision. Néanmoins, il peut être utile pour le médecin et pour le commanditaire du programme de savoir si vous vous retirez parce que les contraintes du traitement étaient trop élevées (trop d'effets secondaires inconfortables, par exemple).

Il est également possible que le médecin vous retire du programme parce que vous êtes enceinte, car il pense que cela vaut mieux pour votre santé ou parce qu'il découvre que vous ne suivez pas les instructions données aux participants.

Enfin, les autorités nationales ou internationales compétentes, les comités d'éthique qui ont en premier lieu approuvé le programme ou le commanditaire peuvent interrompre le programme car les informations recueillies montrent : que le traitement expérimental n'est pas efficace (ne fournit pas un niveau d'amélioration suffisant dans la santé des participants), que le traitement expérimental provoque plus d'effets secondaires ou d'effets secondaires plus graves que prévu ou pour toute autre raison, comme par exemple la décision d'arrêter la recherche et le développement du médicament expérimental.

### **Traitement après l'arrêt du programme**

Dans toutes ces situations de retrait du programme, mais aussi lorsque la période de participation prévue aura pris fin, votre médecin évaluera votre état de santé et vous prescrira le meilleur traitement disponible.

### **Si vous participez à ce programme, nous vous demandons de :**

- Coopérer pleinement au bon fonctionnement de ce programme.
- Ne cacher aucune information relative à votre état de santé, au médicament que vous prenez ou aux symptômes que vous rencontrez.
- Ne pas participer à d'autres études cliniques impliquant un traitement expérimental, qu'il s'agisse d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'une procédure, lors de votre participation à ce programme.
- Porter la « carte de participation » avec vous en tout temps. Ceci est impératif pour votre sécurité en cas de soins d'urgence dans un établissement qui ne vous connaît pas.

### **Vous devez également savoir :**

- qu'il est conseillé pour votre médecin généraliste, si vous en avez un, ou d'autres spécialistes en charge de votre santé, d'être informé de votre participation à ce programme, pour votre sécurité. Vous devrez confirmer votre accord à cet égard dans le formulaire de consentement.

### **Contact**

Si vous avez besoin d'informations supplémentaires, mais aussi si vous avez des problèmes ou des préoccupations, vous pouvez contacter le médecin traitant (Prof Dr De Backer Wilfried) ou un membre de son équipe de recherche sur le numéro de téléphone suivant ([03 880 99 78](tel:038809978)).

En cas d'urgence, vous pouvez appeler le numéro d'urgence 100.

En dehors des heures de consultation, contactez les urgences de votre hôpital, et indiquez que vous participez à ce programme. Votre fichier contiendra des informations essentielles pour le médecin traitant en relation avec ce programme.

Si vous avez des questions concernant vos droits en tant que participant au programme, vous pouvez contacter l'office du médiateur de votre hôpital sur ce numéro de téléphone : 03 880 92 09. Si nécessaire, il peut vous mettre en contact avec le Comité d'éthique.

Titre du programme : Programme d'usage compassionnel avec de l'oxyde d'azote inhalé (iNO) à utiliser dans le dispositif INOpulse pour le traitement de patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et qui ont participé à l'étude PULSE-COPD-007.

## II Consentement éclairé

### Participant

Je déclare avoir été informé de la nature du programme, de son but, de sa durée, des risques et avantages et de ce qui est attendu de moi. J'ai pris note du document d'information et des annexes de ce document.

J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en discuter avec une personne de mon choix, comme mon médecin généraliste ou un membre de ma famille.

J'ai eu la possibilité de poser des questions et j'ai reçu des réponses satisfaisantes.

Je comprends que ma participation à ce programme est volontaire et que je suis libre de mettre fin à ma participation sans que cela affecte ma relation avec l'équipe thérapeutique responsable de ma santé.

Je comprends que les données sur moi seront recueillies tout au long de ma participation à ce programme et que le médecin et le commanditaire du programme garantiront la confidentialité de ces données, conformément à la législation belge.

J'accepte que mes données personnelles soient traitées comme décrit dans la section traitant des garanties de confidentialité (section III, point 2). Je consens également à ce que ces données codifiées soient transférées et traitées dans des pays autres que la Belgique.

J'accepte que mon médecin généraliste ou d'autres spécialistes en charge de ma santé soient informés de ma participation à ce programme.

J'ai reçu une copie de l'information au participant et du formulaire de consentement éclairé.

Nom, prénom, date et signature du participant.

### Témoin/interprète (le cas échéant)

J'étais présent pendant toute la procédure d'information du patient et je confirme que l'information sur les objectifs et les procédures du programme a été adéquatement fournie, que le participant a apparemment compris le programme et que son consentement à participer au programme a été donné volontairement.

Nom, prénom et qualification du témoin/interprète :

Date et signature du témoin/interprète :





Titre du programme : Programme d'usage compassionnel avec de l'oxyde d'azote inhalé (iNO) à utiliser dans le dispositif INOpulse pour le traitement de patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et qui ont participé à l'étude PULSE-COPD-007.

### **III Informations complémentaires**

#### **1. Informations complémentaires sur les risques associés à la participation au programme**

##### **Contraception - femme enceinte participante/partenaire enceinte d'un participant - préjudice pour l'enfant à naître/l'enfant allaité**

Si vous êtes une femme en capacité d'avoir des enfants, vous devez accepter l'une des méthodes contraceptives acceptables suivantes, et l'utiliser de façon cohérente et correcte tant que vous participez à ce programme :

- Abstinence complète des rapports sexuels ; ou
- Implants de lévonorgestrel insérés pendant au moins 1 mois avant l'utilisation de l'iNO mais pas au-delà de la troisième année consécutive après l'insertion ; ou
- Progestatif injectable administré pendant au moins 1 mois avant l'utilisation de l'iNO ; ou
- Contraceptif oral (combiné ou uniquement à base de progestatif) administré pendant au moins un cycle mensuel avant l'utilisation de l'iNO ; ou
- Méthode de double barrière : préservatif ou bouchon occlusif (diaphragme ou capuchon cervical) plus agent spermicide (mousse/gel/film/crème/suppositoire) ; ou
- Un dispositif intra-utérin, inséré par un médecin qualifié, avec des données publiées montrant que le taux d'échec prévu le plus élevé est inférieur à 1% par an ; ou
- Anneau vaginal estrogénique ; ou
- Patch contraceptifs percutanés.

Si vous êtes un homme, vous ne pouvez pas concevoir d'enfant, aussi longtemps que vous participerez à ce programme. Vous ne pouvez pas non plus faire de don de sperme, aussi longtemps que vous participerez à ce programme.

## **2 : Informations complémentaires sur la protection et les droits du participant dans un programme d'usage compassionnel**

### ***Comités d'éthique***

Ce programme a été examiné par un comité d'éthique indépendant, à savoir le comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire d'Anvers, qui a émis un avis favorable. Il incombe aux comités d'éthique de protéger les personnes qui participent à des programmes/études cliniques. Ils veillent à ce que vos droits en tant que patient et en tant que participant à un programme soient respectés, que l'équilibre entre les risques et les avantages reste favorable aux participants, en fonction des connaissances actuelles et que le programme soit scientifiquement pertinent et éthique.

Les comités d'éthique émettent un avis conformément à la loi belge du 7 mai 2004.

Vous ne devez en aucun cas prendre l'avis favorable du Comité d'éthique comme une incitation à participer à ce programme.

### ***Participation volontaire***

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez nécessaires. Prenez le temps d'en discuter avec une personne de confiance si vous le souhaitez.

Votre participation au programme est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Cela signifie que vous avez le droit de ne pas participer au programme ou de vous retirer sans donner de raison, même si vous avez déjà accepté d'y participer. Votre décision n'affectera pas votre relation avec le médecin ou la qualité de vos soins thérapeutiques futurs.

Si vous acceptez de participer, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. Le médecin signera également ce formulaire pour confirmer qu'il vous a fourni les informations nécessaires sur le programme. Vous recevrez une copie du formulaire.

Cependant, il est conseillé pour votre sécurité d'informer le médecin si vous décidez d'arrêter de participer au programme.

### ***Coûts associés à votre participation***

Le commanditaire met iNO à votre disposition gratuitement, tant que vous participez à ce programme.

Vous et votre assurance maladie continueront de supporter les frais d'enquêtes, de procédures et des autres médicaments qui font partie de vos soins médicaux standards. Il n'y aura aucune compensation versée par le commanditaire en cas de blessure ou de coût résultant de votre participation au programme. Le coût de ces soins sera facturé à vous ou à votre tierce partie payante (par exemple, votre assurance maladie) de la manière habituelle et conformément aux lois en vigueur.

Si vous avez des questions sur les frais médicaux et les frais hospitaliers, la couverture de l'assurance maladie ou les dépenses liées au programme, contactez votre médecin traitant et votre assureur. Discutez également des coûts des possibles effets secondaires du traitement, pour éviter des coûts imprévus en raison de votre participation à ce programme.

### ***Garantie de confidentialité***

Certaines informations concernant les effets secondaires que vous avez signalés à votre médecin lors de votre participation à ce programme seront transférées au commanditaire du programme.

Vous avez le droit de demander au médecin quelles données sont recueillies à propos de vous et ce qu'il en est de leur utilisation dans le cadre du programme. Vous avez le droit de visualiser ces données et de les corriger si elles sont incorrectes<sup>1</sup>.

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

---

<sup>1</sup> Ces droits sont garantis par la loi du 8 décembre 1992 sur la protection de la vie privée dans le traitement des données à caractère personnel et par la loi du 22 août 2002 sur les droits des patients.

Afin de protéger votre anonymat, votre identité sera remplacée par un identifiant unique de ce programme lors de chaque transfert de vos données au commanditaire. Le médecin et son équipe seront les seules personnes pendant le programme qui peuvent connecter les données transférées et vos dossiers médicaux.

Les données personnelles transmises ne contiendront aucune combinaison d'éléments qui pourraient vous permettre d'être identifié.

Pour vérifier la qualité du programme, il est possible que vos dossiers médicaux soient examinés par des personnes soumises au secret professionnel et désignées par le comité d'éthique, le commanditaire du programme ou par un organisme d'audit indépendant. En tout état de cause, cet examen de vos dossiers médicaux ne pourra être effectué que sous la responsabilité du médecin et sous la supervision d'un des collaborateurs qu'il aura désignés.

Les données encodées pourront être envoyées aux autorités belges ou à d'autres autorités réglementaires, aux comités d'éthique concernés, aux autres médecins et/ou aux organisations travaillant en collaboration avec le commanditaire.

Elles pourront également être envoyées à d'autres sites belges du commanditaire et dans d'autres pays où les normes en matière de protection des données personnelles peuvent être différentes ou moins strictes. Comme expliqué ci-dessus, les données transmises seront toujours encodées.

Votre consentement pour participer à ce programme implique également votre consentement à l'utilisation de vos données médicales encodées aux fins décrites dans ce formulaire d'information et à leur transmission aux personnes et autorités susmentionnées.

Le commanditaire s'engage à utiliser les données collectées dans le cadre du programme auquel vous participez.

Si vous retirez votre consentement de participation au programme, les données encodées jusqu'au moment où vous vous retirerez seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne pourra être envoyée au commanditaire.

### ***Protection de la vie privée***

Votre identité et votre participation à ce programme seront absolument confidentielles. Vos informations personnelles seront enregistrées dans un registre central, spécifiquement créé pour le programme, et traitées par la personne responsable de ce programme. Les données personnelles sont obtenues à des fins spécifiques, explicitement définies et ne seront pas traitées d'une manière incompatible avec ces buts. La protection des données personnelles est assurée par l'avis 24/2014 du 2 avril 2014 sur la protection de la vie privée.

Title of the program: Compassionate Use Program with INHALED NITRIC OXIDE FOR USE IN THE INOPULSE DEVICE for the treatment of patients with PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), who participated in the PULSE-COPD-007 study.

Sponsor of the program: Bellerophon Pulse Technologies LLC, 184 Liberty Corner Road, Suite 302, Warren, NJ 07059, USA

Research organization: *FLUIDDA nv, Groeningenlei 132, 2550 Kontich, Belgium*

Medical Ethics Committee: *Comité Medische Ethiek, Universitair ziekenhuis Antwerpen, wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgium*

Responsible physician: *Maria De Decker, MD, Tel: 03/450 87 20*

## **I Information vital to your decision to take part**

### **Introduction**

Your doctor is suggesting a treatment with iNO (administered by the INOPULSE device) to treat your pulmonary hypertension associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Before you agree to receive treatment, it is important that you read and understand the following explanation of the drug / medical device. If you have any questions about the drug, please decide whether or not to be treated after all your questions have been answered.

Before you agree to take part in this “compassionate use” program, we invite you to take note of its implications in terms of organization, possible risks and benefits, to allow you to make a decision with full awareness of the implications. This is known as giving “informed consent”.

Please read these few pages of information carefully and ask any questions you want to the physician or his representative. There are 3 parts to this document: the information essential to your decision, your written consent and supplementary information (appendices) detailing certain aspects of the basic information.

### **If you take part in this program, you should be aware that:**

- This program is being conducted after having been reviewed by one or more ethics committees.
- Your participation is voluntary and must remain free from any coercion. It requires the signature of a document expressing your consent. Even after having signed this document, you can stop taking part by informing the physician. Your decision not to take part or to stop taking part in the program will have no impact on the quality of your care or on your relationship with the physician.
- The data collected on this occasion are confidential and your anonymity is guaranteed during publication of the results.
- You may contact the physician or a member of his team at any time should you need any additional information.

### **Objectives and description of the program**

Your physician has invited you to be treated with inhaled nitric oxide (“iNO”), by inhalation through a medical device, the INOpulse®, since you are seen as a patient for whom there is no other satisfactory treatment in Belgium and that, in the opinion and clinical judgment of your attending physician, you might benefit from the treatment.

In order to participate in this program, you must meet certain criteria. For this reason, your attending physician may decide to perform a number of tests.

You will be eligible if you have Pulmonary Hypertension (PH) associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), you are currently receiving long-term oxygen therapy (LTOT) and you

have participated in the iNO clinical study of the UZA. Patients with a minimum age of 40 years will be eligible.

Inhaled nitric oxide has been approved for use in the treatment of children who have difficulty breathing and have reduced oxygen levels in the blood due to pulmonary hypertension. Inhaled nitric oxide is not approved for use in adults with PH associated with COPD. Because this product is not available for the treatment of your disease for the time being, you will receive inhaled nitric oxide through the medical device (the INOpulse®) as part of a “compassionate use” program.

### **What is a "Compassionate Use" Program (CUP)?**

The term “compassionate use” is understood as making a medicine that is not yet commercially available in Belgium available free of charge, for reasons of compassion, to a group of patients such as you and those, that in the opinion and clinical judgment of the treating physician, would benefit from treatment with this drug. Such a program (CUP) is only possible if patients suffer from a chronic, seriously debilitating or life-threatening disease or condition that cannot be satisfactorily treated with a drug currently available in Belgium, and authorized for the treatment of that condition. There must be clinical trials still ongoing for this medicinal product or an application for a marketing authorization should have been submitted.

In a Compassionate Use Program, it is possible to use an unauthorized drug for treating a chronic patient who, in the opinion of the physician, cannot be treated satisfactorily by a product currently approved in Belgium.

### **Course of the program**

If you meet all the criteria to participate in the program, you will be able to receive iNO until it's available in Belgium for the treatment of PH-COPD or until, in the opinion of the attending physician, you no longer are eligible for continuation of the treatment, or for as long as Bellerophon is a solvent company.

You will receive iNO at a dose of 30 mcg / kg IBW / hour (INOpulse® setting of 30 mcg / kg IBW / hr.).

The attending physician or a member of his team will contact you at least every 4 months to ask if you have any complaints.

NO is a colorless gas that upon mixing with oxygen, rapidly converts to nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and turns brown. It is not flammable but supports combustion. NO is a potent endogenous vasodilator. It has a role in blood pressure (BP) control as well as in neurotransmission (the transfer of information from one nerve cell to another) and immune function.

### **Risks and discomforts**

#### **A. The risks associated with breathing NO are as follows:**

##### ***Rebound Pulmonary Hypertension***

Rebound pulmonary hypertension may occur when inhaled nitric oxide is stopped too quickly. If this occurs, the blood pressure in the lungs may suddenly increase and this can result in a decrease in the blood oxygen level low blood pressure in the body (hypotension) or, in very severe cases, cardiac arrest (stopping of the heart) or death. This syndrome occurs mainly in newborn infants or in patients who are critically ill and in an intensive care unit. The intensive care unit is a special ward of the hospital that specializes in the treatment of patients with life-threatening conditions.

In a recent study where patients with pulmonary hypertension (PH) associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) were treated with iNO (administered by the INOpulse® device), severe reactive pulmonary hypertension was observed. IPF is a chronic disease characterized by a progressive decline in lung function. “Progressive” means the disease gets worse over time. The term pulmonary fibrosis means scarring of lung tissue and is the cause of worsening of shortness of breath.

### ***Nitrogen Dioxide Formation***

Inhaled Nitric Oxide can also react with oxygen to form nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>). NO<sub>2</sub> can cause lung irritation or inflammation. The INOpulse® device contains safety features to prevent NO<sub>2</sub> from forming.

### **B. For the Device (INOpulse®):**

The main risk of the device is if the device fails to work properly due to malfunction or damage. The patients has a back-up device for use if this happens.

### **C. For the Nasal Cannula:**

You may have redness, bleeding or, in severe cases, ulceration (sores) within your nose from irritation due to the plastic tubing or the constant flow of gas in your nose.

### **D. For Potential Drug Interactions:**

There are several drugs (prescription and non-prescription) that may cause problems when taken with the drug. The physician will carefully review all of the drugs you are taking before giving you the drug. Please speak with your doctor before taking any new medications while you are in this program.

If you have any questions regarding this program now or in the future, please contact Prof. Dr. W. De Backer or other members of the team.

### **E: Contraception, pregnancy and breast-feeding**

Female participant: Because the effects of the use of iNO on an unborn child or infant are not properly known, you will not be allowed to take part in this program if you are pregnant, wish to become pregnant or if you are breast-feeding.

If you choose to take part in this program, you must use one of the authorized methods of contraception (so that you do not become pregnant). Your doctor will discuss the various appropriate options with you, as described in the appendix (Section III, point 1).

Male participant: Using iNO during the pregnancy could lead to an unknown risk for an embryo or fetus. For this reason it is important that your partner does not become pregnant for the duration of the administration of the medicinal product. You undertake to inform your partner of your participation in this program and of the potential risk to an embryo or fetus. If a sexual partner becomes pregnant during the program, consult the attending physician and ask your partner to tell her doctor immediately.

Because no information on the effect of using iNO on pregnancy or unborn child is available, the doctor will contact you during pregnancy and will ask you for the outcome of pregnancy and the condition of your Newborn to follow.

### **Notification of new information**

It may be that during the course of the program, important new information on iNO/INOpulse becomes available. You will be informed of any new element that might affect your decision to continue taking part in this program.

In this case, you will be asked to sign either an addendum to the consent form or a new informed consent form. If, in the light of the new information, you decide to stop taking part in the program, your physician will see to it that you continue to receive the best possible treatment.

### **Benefits**

If you agree to take part in this program, iNO may or may not prove beneficial in treating your disease or relieving your symptoms.

### **Alternative treatment**

You may choose to continue your usual treatment with your doctor. This may include other treatments available in Belgium.

You can also decide to:

- Participate in a clinical study;
- Currently not being treated.

Discuss with your attending physician the possible treatments that are available to you.

### **Withdrawal from the program**

Your participation is voluntary and you are entitled to withdraw from the program for any reason, without having to justify your decision. Nevertheless, it may be useful for the physician and for the sponsor of the program to know if you are withdrawing because the constraints of the treatment are too great (too many uncomfortable side effects, for example).

It is also possible that the physician withdraws you from the program because you are pregnant, because he thinks it is better for your health or because he finds out that you are not following the instructions given to participants.

Finally, the competent national or international authorities, the ethics committee that initially approved the program or the sponsor may break off the program because the information gathered shows that the investigational treatment is not effective (does not deliver a sufficient level of improvement in the health of the participants), the investigational treatment causes more side effects or more serious side effects than anticipated, or for any other reason, such as, for example, the decision to stop research and development of the investigational medicinal product.

### **Treatment after stopping the program**

In all these situations of withdrawing from the program, but also when the scheduled participation period has ended, your physician will assess your state of health and prescribe the best treatment available.

### **If you take part in this program, we ask you:**

- To cooperate fully in the smooth running of this program.
- Not to conceal any information relating to your state of health, the medication you are taking or the symptoms you are experiencing.
- Not to take part in other clinical study involving an investigational treatment, be it a medicinal product, a medical device or a procedure, while taking part in this program.
- To carry the "participation card" with you at all times. This is imperative for your safety in the event of emergency care in an institution that does not know you.

### **You should also be aware that:**

- for your safety, it is advisable for your GP, if you have one, or other specialists in charge of your health to be informed of your participation in this program. You will be required to confirm your agreement in this regard in the consent form.



**Contact**

If you need further information, but also if you have problems or concerns, you can contact the treating physician (Prof Dr. De Backer Wilfried) or a member of his/her research team on the following telephone number (03 880 99 78).

In case of emergency, you can call the emergency number 100.

Outside consulting hours, contact the A&E department of your hospital, indicating that you are taking part in this program. Your records will contain information of use to the on-call doctor in relation to this program.

If you have any questions relating to your rights as a participant in the program, you can contact the patient rights ombudsman of your institution on this telephone number: 03 880 92 09. If necessary, he/she can put you in contact with the ethics committee.

Title of the program: Compassionate Use Program with INHALED NITRIC OXIDE FOR USE IN THE INOPULSE DEVICE for the treatment of patients with PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), who participated in the PULSE-COPD-007 study.

## II Informed consent

### Participant

I declare that I have been informed of the nature of the program, its purpose, its duration, any risks and benefits and what is expected of me. I have taken note of the information document and the appendices to this document.

I have had sufficient time to think about it and discuss it with a person of my choice, such as my GP or a member of my family.

I have had the opportunity to ask any questions that came to mind and have obtained a satisfactory response to my questions.

I understand that my participation in this program is voluntary and that I am free to end my participation in this program without this affecting my relationship with the therapeutic team in charge of my health.

I understand that data about me will be collected throughout my participation in this program and that the physician and the sponsor of the program will guarantee the confidentiality of these data.

I agree to my personal data being processed as described in the section dealing with confidentiality guarantees (Section III point 2). I also consent to these data being transferred to and processed in countries other than Belgium.

I agree to my GP or other specialists in charge of my health being informed of my participation in this program.

I have received a copy of the information to the participant and the informed consent form.

Surname, first name, date and signature of the participant.

### Witness/Interpreter (if applicable)

I was present during the entire process of informing the patient and I confirm that the information on the objectives and procedures of the program was adequately provided, that the participant apparently understood the program and that consent to participate in the program was freely given.

Surname, first name and qualification of the witness/interpreter:

Date and signature of the witness/interpreter.



Title of the program: Compassionate Use Program with INHALED NITRIC OXIDE FOR USE IN THE INOPULSE DEVICE for the treatment of patients with PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), who participated in the PULSE-COPD-007 study.

### **III Supplementary information**

#### **1: Supplementary information on the risks associated with participation in the program**

##### **Contraception – pregnant female participant/partner of a pregnant participant/pregnancy - harm to the unborn child**

If you are a woman who is still able to have children, you must agree to one of the following acceptable contraceptive methods used consistently and correctly as long as you are taking part in this program:

- Complete abstinence from intercourse; or
- Implants of levonorgestrel inserted for at least 1 month prior to the use of iNO but not beyond the third successive year following insertion; or
- Injectable progestogen administered for at least 1 month prior to the use of iNO; or
- Oral contraceptive (combined or progestogen only) administered for at least one monthly cycle prior to the use of iNO; or
- Double barrier method: condom or occlusive cap (diaphragm or cervical/vault caps) plus spermicidal agent (foam/gel/film/cream/suppository); or
- An intrauterine device (IUD), inserted by a qualified physician, with published data showing that the highest expected failure rate is less than 1% per year; or
- Estrogenic vaginal ring; or
- Percutaneous contraceptive patches.

If you are a man, you are not allowed to conceive children as long as you are taking part in this program.

## **2: Supplementary information on the protection and the rights of the participant in a program**

### ***Ethics Committee***

This program has been reviewed by an independent Ethics Committee, namely the Ethics Committee of University Hospital Antwerp, which has issued a favorable opinion. It is the task of the Ethics Committees to protect people who take part in programs/ clinical studies. They make sure that your rights as a patient and as a participant in a program are respected, that based on current knowledge, the balance between risks and benefits remains favorable to the participants, that the program is scientifically relevant and ethical.

The ethics committees will issue an opinion in accordance with the Belgian law of 7 May 2004.

You should not under any circumstances take the favorable opinion of the Ethics Committee as an incentive to take part in this program.

### ***Voluntary participation***

Before signing, do not hesitate to ask any questions you feel are appropriate. Take the time to discuss matters with a trusted person if you so wish.

Your participation in the program is voluntary and must remain free of any coercion: this means that you have the right not to take part in the program or to withdraw without giving a reason, even if you previously agreed to take part. Your decision will not affect your relationship with the physician or the quality of your future therapeutic care.

However, it is advisable for your safety to inform the physician if you have decided to stop taking part in the program.

If you agree to take part, you will sign the informed consent form. The physician will also sign this form to confirm that he has provided you with the necessary information about the program. You will receive a copy of the form.

### ***Costs associated with your participation***

The sponsor will make iNO available for free as long as you're participating in this program.

You and your health insurance will continue to bear the costs of investigations, procedures and other medicines that are part of your standard medical care. There will be no compensation paid by the sponsor in case of any injury or costs resulting from your participation in the program. The cost of this care will be charged to you or your third paying party (for example your health insurance) in the usual manner and in accordance with applicable laws.

If you have questions about medical expenses and hospital expenses, cover for health insurance or expenses related to the program, please discuss it with your treating physician and your insurer. Also discuss the costs for the treatment of side effects if needed. Otherwise, you might get unexpected costs due to your participation in this

### ***Guarantee of confidentiality***

Some information, regarding the side effects that you reported to your physician during your participation in this program, will be transferred to the sponsor of this program.

You are entitled to ask the physician what data are being collected about you and what is their use in connection with the program. You have the right to inspect these data and correct them if they are incorrect<sup>1</sup>.

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

---

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

In order to protect your anonymity, your identity will be replaced by a unique identifier of this program upon each transfer of your data to the sponsor. The physician and his team will be the only persons during the program that can link the transferred data and your medical records.

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

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

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

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

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

The sponsor undertakes only to use the data collected within the context of the program in which you are taking part.

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

***Protection of privacy***

Your identity and participation in this program will be treated strictly confidential. Your personal information will be recorded in a central register, specifically for the program, and handled by the responsible person for this program. The personal data are obtained for specific, explicitly defined purposes and will not be further processed in a manner that is incompatible with these purposes. The protection of personal data is ensured by the 24/2014 Opinion of 2 April 2014 on the Protection of Privacy.