

FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING**Protocol:** COR-2015-EAP**Titel van het programma:** Een programma voor uitgebreide toegang voor COR-003 bij de behandeling van endogeen cushingsyndroom**Opdrachtgever:** Cortendo AB**Arts:****Instituut:****Adres:****E-mail:****Telefoonnummer:****Identificatie patiënt:** _____**Wat houdt het verlenen van toestemming in?**

Als u toestemming verleent, betekent dit dat u ermee instemt om aan dit programma voor uitgebreide toegang deel te nemen. U beslist zelf of u aan dit onderzoek wilt deelnemen of niet. Neem de tijd om de volgende informatie te lezen en raadpleeg de arts of het personeel als u vragen hebt. Zij zullen het programma volledig aan u uitleggen. U kunt dit in vertrouwen met familie, vrienden en uw arts bespreken om u te helpen bij het nemen van een beslissing. U mag niet instemmen om aan dit programma deel te nemen, als u vragen hebt die onvoldoende beantwoord zijn. Als u besluit om aan dit programma deel te nemen, moet u de verklaring van toestemming aan het einde van dit formulier ondertekenen. Dit formulier is beoordeeld en goedgekeurd voor gebruik door een onafhankelijke groep mensen die deel uitmaken van een zogenaamde Institutionele Beoordelingscommissie (*Institutional Review Board, IRB*) of Ethische Commissie (EC). Deze commissie is opgericht om uw belangen te beschermen. U krijgt een ondertekende kopie van dit formulier.

Uw deelname is volledig op vrijwillige basis en u kunt weigeren om deel te nemen. U kunt uw deelname aan het programma ook op elk moment stopzetten zonder dat u voor uw beslissing een reden moet opgeven en zonder enig nadeel of verlies van voordeel waar u anders recht op hebt.

U kunt een ongetekende kopie van dit toestemmingsformulier mee naar huis nemen om erover na te denken of om dit met uw familie of vrienden te bespreken, voordat u een beslissing neemt.

VERTROUWELIJK**Wat houdt dit programma voor uitgebreide toegang in?**

Dit programma voor uitgebreide toegang heeft tot doel patiënten die onderzoek COR-2012-01 hebben voltooid de kans te bieden om de behandeling met het onderzoeksproduct, COR-003, voort te zetten, voordat het op de markt wordt gebracht. Dit geldt ook voor patiënten die COR-2012-01 hebben voltooid en momenteel COR-003 krijgen in het kader van een programma voor individuele toegang.

In het programma zullen naar verwachting ongeveer 70 mensen met cushingsyndroom worden opgenomen die het vorige onderzoek (COR-2012-01) hebben voltooid.

Het programma wordt in verschillende landen uitgevoerd, onder meer in Noord-Amerika, het Midden-Oosten en Europa.

Waarom wordt dit programma uitgevoerd?

Men heeft u gecontacteerd om aan dit programma deel te nemen omdat u aan onderzoek COR-2012-01 hebt deelgenomen en u en uw arts van mening zijn dat u baat kunt hebben bij verdere behandeling met dit geneesmiddel (COR-003). Wanneer u toestemming verleent, wordt uw eigen arts, indien dit niet de arts van het programma is, ingelicht over uw deelname aan dit programma voor uitgebreide toegang.

Zoals u weet, wordt een stof, cortisol genaamd, die normaal aanwezig is in urine, bloed en speeksel, in zeer hoge concentraties aangetroffen bij mensen met cushingsyndroom. Er is aangetoond dat de verschijnselen en symptomen van cushingsyndroom verbeteren wanneer de cortisolspiegel wordt verlaagd. In andere onderzoeken is ook aangetoond dat COR-003 de cortisolspiegel in bloed en urine kan verlagen. Of COR-003 in staat is om de verschijnselen en symptomen van cushingsyndroom te verbeteren, zal echter pas bekend zijn wanneer de analyses van de gegevens uit onderzoek COR-2012-01 zijn uitgevoerd.

Dit programma voor uitgebreide toegang heeft tot doel het voor u mogelijk te maken om de behandeling met COR-003 voort te zetten en via uw deelname aanvullende veiligheidsinformatie over COR-003 te verzamelen. Tijdens dit programma voor uitgebreide toegang blijft uw arts de effecten van COR-003 controleren door uw cortisolspiegel in uw urine, speeksel of bloed te meten. Uw arts zal in staat zijn om te bepalen hoe goed uw cortisolspiegel wordt geregeld terwijl u COR-003 krijgt en of u mogelijke bijwerkingen krijgt. Uw arts zal deze informatie in uw medisch dossier noteren en ook doorgeven aan de opdrachtgever van het programma (Cortendo), zodat Cortendo op de hoogte blijft van de behandelings- en veiligheidsinformatie van alle patiënten die COR-003 in het kader van dit programma krijgen.

Op welke manier is Cortendo bij dit programma betrokken?

Cortendo is een bedrijf dat nieuwe geneesmiddelen ontwikkelt. Het ontwikkelt momenteel een nieuwe soort geneesmiddelen, COR-003, voor de behandeling van Cushingsyndroom. Cortendo heeft dit programma opgezet en georganiseerd. Het bedrijf zal de gegevens afkomstig van dit programma beoordelen om de veiligheid van de deelnemers te bewaken. Cortendo heeft deze arts en het instituut gevraagd om dit programma uit te voeren en biedt hiervoor financiële steun.

Wie kan aan dit programma deelnemen?

Uw arts zal nagaan of u aan dit programma kunt deelnemen. U kunt alleen in dit programma behandeld worden als:

- u de uitgebreide beoordelingsfase van onderzoek COR-2012-01 hebt voltooid,
- u blijft voldoen aan de specifieke criteria die bevestigen dat het voor u veilig is om in dit programma te worden behandeld,
- uw arts van mening is dat u baat kunt hebben bij een voortgezette behandeling, en
- u toestemming verleent om deel te nemen.

U kunt meer informatie vragen aan uw arts.

Als er een operatie of bestraling is gepland nadat u COR-2012-01 hebt voltooid, kunt u niet deelnemen aan dit programma voor uitgebreide toegang.

Wanneer kunt u aan dit programma deelnemen?

Als u momenteel nog deelneemt aan COR-2012-01:

Tijdens uw bezoek in maand 9 van de uitgebreide beoordelingsfase voor COR-2012-01 (indien dit nog niet heeft plaatsgevonden) zal uw arts een eventuele deelname met u bespreken. Uw behandeling in het programma voor uitgebreide toegang wordt opgestart na uw bezoek in maand 12 voor COR-2012-01.

Als u COR-2012-01 hebt voltooid en verder behandeld wordt met COR-003 in het kader van een programma voor individuele toegang:

Uw arts zal een eventuele deelname met u bespreken wanneer dit programma voor u beschikbaar is. Uw behandeling in het programma voor uitgebreide toegang wordt opgestart nadat u en uw arts hebben nagegaan of u aan het programma kunt deelnemen.

VERTROUWELIJK**Hoelang kunt u aan dit programma deelnemen?**

U kunt aan dit programma deelnemen totdat COR-003 in uw land beschikbaar is of totdat het programma wordt stopgezet. Het programma kan door Cortendo of een regelgevende instantie om welke reden ook en zonder voorafgaande kennisgeving worden stopgezet. Dit kan ook gebeuren wanneer COR-003 niet beschikbaar is in uw land. Als u COR-003 niet langer kunt krijgen, zult u met uw arts een gepast behandelingsplan voor uw ziekte opstellen.

Wat moet u doen om aan het programma deel te nemen?**Inschrijving:**

Wanneer u bij het bezoek voor inschrijving, dat kan plaatsvinden tijdens uw bezoek in maand 9 van COR-2012-01, dit document ondertekent, stelt u Cortendo en het bedrijf dat het programma voor uitgebreide toegang steunt, in staat om uw deelname voor te bereiden. Als u blijft voldoen aan de criteria voor deelname (en u momenteel nog deelneemt aan COR-2012-01), kunt u met het programma starten op het moment dat u uw bezoek in maand 12 van COR-2012-01 hebt voltooid.

Als u COR-2012-01 al hebt voltooid en COR-003 krijgt in het kader van een programma voor voortgezette individuele toegang, begint u met het programma wanneer u aan de criteria voor deelname blijft voldoen en wanneer uw behandeling voor dit programma beschikbaar is in het instituut van uw arts.

Behandeling:

Elke deelnemer aan het programma krijgt het onderzoeksgeneesmiddel, COR-003. Tijdens dit programma voor uitgebreide toegang wordt uw dosis alleen veranderd als u en uw arts van mening zijn dat een dosisverandering noodzakelijk is.

Thuis moet u uw medicatie voor het programma volgens de instructies van uw arts innemen. Gewoonlijk is dit tweemaal per dag: eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds. (Als u de laagst mogelijke dosis krijgt, neemt u uw medicatie voor het programma alleen eenmaal 's ochtends in.)

Ziekenhuisbezoeken:

Als uw dosis niet is veranderd, komt u ten minste om de 3 maanden naar het ziekenhuis voor een controle. Er moeten dan bepaalde onderzoeken worden uitgevoerd, waaronder een meting van uw cortisolspiegel (in urine, bloed of speeksel) om na te gaan hoe goed het geneesmiddel werkt en hoe u het verdraagt.

VERTROUWELIJK

Als uw dosis moet worden verhoogd, zal men u vragen om ten minste eenmaal per week naar het ziekenhuis te komen in de maand na uw dosisverhoging. Er moeten dan bepaalde onderzoeken worden uitgevoerd (bijv. een ECG en bloed-, urine- of speekseltests) om zeker te stellen dat het voor u veilig is om de hogere dosis te blijven innemen.

Als uw deelname aan het onderzoek om welke reden ook wordt stopgezet, kan men u vragen om voor een laatste bezoek naar het ziekenhuis te komen om na te gaan hoe u zich voelt en om uw verdere behandeling buiten het programma met uw arts te bespreken.

Onderzoeken en verrichtingen tijdens het programma:

Bij elk ziekenhuisbezoek zal men u vragen om de volgende informatie te geven:

- De medicatie die u inneemt, zowel op voorschrift als medicatie die u zonder voorschrift heeft gekocht (en ook eventuele veranderingen in de dosering van deze medicatie)
- De bijwerkingen die zich hebben voorgedaan

U kunt deze informatie ook op elk moment tussen de programmabezoeken aan uw arts doorgeven.

Naast de standaardzorg voor personen met cushingsyndroom kan uw arts ten minste om de 3 maanden ook specifieke onderzoeken voor het programma uitvoeren. Omdat uw veiligheid zo belangrijk is, kan uw arts soms meer onderzoeken laten uitvoeren en u vaker naar het ziekenhuis laten komen.

Bij elk programmabezoek in de loop van het programma kunnen de volgende onderzoeken bij u worden uitgevoerd:

- Hartcontrole met een ECG (elektrocardiogram – een pijnloze controle van de elektrische activiteit van uw hart).
- Bloedafname (tussen 30 – 40 ml, afhankelijk van de precieze onderzoeken die worden uitgevoerd) ter controle van uw algemene gezondheidstoestand, de toestand van uw lever, of u zwanger bent (alleen bij vrouwen), en andere bloedonderzoeken die verband houden met cushingsyndroom en de programmamedicatie.
- Test ter bepaling van de cortisolspiegel; uw arts bepaalt welke de meest geschikte manier is om deze test uit te voeren: monstername van urine, bloed of speeksel.

Als u en uw arts van mening zijn dat uw dosis moet worden verhoogd, moeten er aanvullende veiligheidsonderzoeken worden uitgevoerd in de maand na de dosisverhoging. Deze aanvullende verrichtingen bestaan uit:

- Bloedafname (tussen 30 – 40 ml) ter controle van de toestand van uw lever en om na te gaan of u zwanger bent (alleen bij vrouwen).

VERTROUWELIJK

- Hartcontrole met een ECG binnen 1 tot 2 uur na toediening van het hogere dosisniveau.
- Test ter bepaling van de cortisolspiegel; uw arts bepaalt welke de meest geschikte manier is om deze tests uit te voeren: monstername van urine, bloed (tot 10 ml) of speeksel.

Uw arts zal u aanvullende informatie geven over bepaalde verrichtingen die nodig zijn om uw verdere veiligheid te bewaken.

Wat houdt een cortisoltest in?

Cortisoltests zijn zeer belangrijk aangezien ze tonen of u al dan niet de juiste dosis medicatie krijgt, of uw dosis te hoog is en of de medicatie voor u niet werkt. Er zijn verschillende manieren om de cortisolspiegel te bepalen. Er zijn methoden die gebruik maken van urine, bloed of speeksel. Uw arts zal de methode gebruiken die voor u en het lokaal laboratorium het meest geschikt is.

Wat moet er gebeuren wanneer uw arts de cortisolspiegel in uw urine wil meten?

Uw arts zal u vragen om thuis uw urine te verzamelen om de cortisolspiegel in uw urine te meten. Uw arts zal u meer informatie geven over hoe u dit moet doen en hieronder vindt u ook meer informatie over deze belangrijke test. Wanneer u een urinemonster verzamelt, moet u de hoeveelheid vloeistof die u overdag drinkt, beperken.

U krijgt instructies over hoe u de urine moet verzamelen, wanneer uw urine moet worden onderzocht en u krijgt de flesjes waarin u de urine moet verzamelen. Wanneer u de urinemonsters hebt verzameld, krijgt u informatie over hoe u de flesjes moet bewaren en zal men u vragen om ze in te leveren.

De arts van het programma zal u meer informatie geven over de onderzoeken en verrichtingen die in het ziekenhuis worden uitgevoerd.

Moet u zich aan beperkingen houden?

Er zijn voedingsmiddelen en geneesmiddelen die de werkzaamheid van COR-003 kunnen wijzigen. De werkzaamheid van sommige voedingsmiddelen en geneesmiddelen kan ook gewijzigd worden door de inname van COR-003. Voor uw veiligheid zijn er bepaalde voedingsmiddelen en geneesmiddelen die u niet mag eten of innemen tijdens uw deelname aan het programma. Licht de arts van het programma altijd in over nieuwe geneesmiddelen of kruidensupplementen die u overweegt in te nemen of waarvan u de dosis wilt wijzigen (of stopzetten).

VERTROUWELIJK**Beperkingen in verband met eten/drinken:**

Tijdens het programma mag u het volgende niet eten: pompelmoes, zure sinaasappel (pomerans), sinaasappelmarmelade of echt (zwart) zoethout.

Beperkingen in verband met medicatie:

De medicatiebeperkingen zijn dezelfde als die in onderzoek COR-2012-01, met uitzondering van medicatie voor gewichtsverlies (die wel is toegestaan tijdens uw deelname aan dit programma).

Omdat heel wat medicatie tijdens het programma helemaal niet mag worden gebruikt, **is het zeer belangrijk dat u de arts van het programma inlicht over ALLE medicatie die u inneemt.** Dit geldt ook voor alle vrij verkrijgbare middelen, kruidengeneesmiddelen (op basis van planten) en supplementen zoals vitaminen. Als u twijfelt, breng dan alle medicatie, supplementen, enz. die u inneemt met u mee naar het ziekenhuis.

Tijdens uw deelname aan het programma moet u uw arts altijd raadplegen voordat u nieuwe medicatie inneemt, ook vrij verkrijgbare middelen, kruidengeneesmiddelen (op basis van planten) en supplementen of vitaminen.

Welke bijwerkingen of risico's kunt u verwachten als gevolg van de behandeling in dit programma?

COR-003 kan bijwerkingen veroorzaken die van lichte aard of ernstiger kunnen zijn. Cortendo en uw arts zullen iedereen in het programma controleren op bijwerkingen.

De meer frequente bijwerkingen die tot nu toe met COR-003 zijn waargenomen, zijn:

- Lichte tot matige hoofdpijn en misselijkheid, en
- Diarree bij patiënten met diabetes type 2.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

- COR-003 kan verhoogde leverenzymen veroorzaken, wat op leverletsel kan wijzen. In zeldzame gevallen (1:10.000 tot 15.000 proefpersonen) kan ernstig leverletsel optreden, en in zeer zeldzame gevallen kan deze bijwerking onomkeerbaar en levensbedreigend zijn. Verhoogde leverenzymen zijn vroege tekenen van leverletsel. Tijdens uw programmabezoeken worden de leverenzymen nauwkeurig gecontroleerd. Als er verschijnselen of symptomen optreden die op leverletsel wijzen, kan men u vragen om aanvullende onderzoeken te ondergaan, en/of om tijdelijk of definitief met de inname van COR-003 te stoppen. Verschijnselen en symptomen van leverletsel zijn soms niet-specifiek en omvatten ongewone vermoeidheid, gele verkleuring van de ogen of huid,

VERTROUWELIJK

donkere verkleuring van de urine, ontkleurde ontlasting, verlies van eetlust, buikpijn, braken en ernstige of aanhoudende misselijkheid.

- Veranderingen in uw elektrische hartpatronen.
- Extreem lage cortisolspiegel, ook bijnierschorsinsufficiëntie genaamd.
- Allergische reacties.
- Interacties met andere geneesmiddelen die u inneemt.

Er kunnen ook andere bijwerkingen optreden die momenteel niet bekend zijn.

U krijgt een kaart die u altijd bij zich moet dragen, waarop de verschijnselen en symptomen van een lage cortisolspiegel worden toegelicht en instructies voor artsen worden gegeven over hoe dit moet worden behandeld. Deze aandoening wordt bijnierschorsinsufficiëntie genoemd. Op deze kaart staan ook de contactgegevens van het programma vermeld. Het is zeer belangrijk dat u tijdens uw deelname aan het programma deze kaart altijd bij zich draagt. Toon deze kaart aan het medisch personeel als u tijdens het programma spoedeisende hulp nodig hebt. Het medisch personeel kan dan, indien nodig, contact opnemen met uw arts om zich te informeren over de medicatie die u in het programma krijgt.

Als u niet begrijpt wat deze bijwerkingen precies inhouden, vraag uw arts of het personeel dan om meer uitleg.

Het is mogelijk dat niet iedereen die de behandeling krijgt, baat heeft bij de programmamedicatie, COR-003. Als de arts van het programma van mening is dat u baat zou hebben bij een andere behandeling, zal hij/zij contact met u opnemen. Als dit het geval is, kan men u vragen om het programma te verlaten, aangezien u tijdens uw deelname aan het programma geen andere medicatie voor de behandeling van uw cushingsyndroom mag krijgen.

Dit programma voor uitgebreide toegang zal Cortendo in staat stellen om meer informatie te verzamelen over de mogelijke bijwerkingen van COR-003 bij langdurige behandeling. U moet de arts of het personeel van het programma op de hoogte brengen van elke verandering in uw normale gezondheidstoestand. Licht de arts of het personeel van het programma ook in over veranderingen die niet belangrijk lijken, bijvoorbeeld hoofdpijn, tandpijn, blauwe plekken, de hik, veranderingen in uw eet- of slaapgewoonten, enz.

Welke bijwerkingen of risico's kunt u verwachten als gevolg van de verrichtingen in dit programma?

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen als gevolg van de verrichtingen in het programma:

- Bij een bloedafname kunt u een flauwte krijgen of last krijgen van lichte pijn, blauwe plekken, irritatie of roodheid op de plaats in uw arm waar het bloed werd afgenomen.
- Na een ECG, kunt u last krijgen van jeuk, roodheid en blaarvorming of blauwe plekken op de huid waar de elektroden werden geplaatst.
- Als uw arts beslist om uw cortisolspiegel met speeksel te testen, zijn er geen bekende bijwerkingen van de speekselafname. Als u echter een aandoening hebt of medicatie inneemt waardoor u een droge mond hebt, moet u dit aan uw arts laten weten aangezien een van de andere testmethoden dan misschien meer geschikt is voor u.

Als u tijdens het programma ziek wordt of medische spoedeisende hulp nodig hebt, toon dan de patiënteninformatiekaart die u van ons hebt gekregen, laat het medisch personeel dat u verzorgt weten dat u aan dit programma deelneemt en vraag hen om onmiddellijk contact op te nemen met het personeel van het programma.

Wat met zwangerschap en borstvoeding?

Omdat niet bekend is of het gebruik van COR-003 een effect heeft op ongeboren baby's, mogen vrouwen die zwanger zijn of willen worden voor de zekerheid niet deelnemen aan het programma.

Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, moet u bereid zijn om tijdens uw deelname aan dit programma en tot 2 weken na inname van de laatste dosis COR-003 een aanvaardbare en doeltreffende vorm van geboortebeperring te gebruiken. Voordat u de programmamedicatie krijgt en in de loop van het programma wordt er een zwangerschapstest bij u afgenomen. Bespreek met de arts van het programma welke methodes voor geboortebeperring u kunt gebruiken en hoelang u ze moet gebruiken. Sommige methodes worden mogelijk niet toegestaan tijdens dit programma.

Aanvaardbare methodes voor geboortebeperring voor vrouwelijke patiënten zijn:

- Uw mannelijke partner is onvruchtbaar vóór uw deelname aan het programma, en dit is uw enige partner; of
- Implantaten met levonorgestrel die ten minste 1 maand vóór toediening van de programmamedicatie zijn ingebracht, maar die niet langer dan drie jaar eerder zijn ingebracht; of

VERTROUWELIJK

- Oraal anticonceptivum (gecombineerd of alleen progestageen) dat ten minste gedurende 1 maandelijksse cyclus vóór toediening van de programmamedicatie is ingenomen; of
- Dubbele barrièremethode: condoom, pessarium of portiokapje plus zaaddodend middel (schuim/gel/film/crème/zetpil); of
- Een spiraaltje; of
- Vaginale ring met oestrogeen; of
- Anticonceptiepleisters voor op de huid.

Vruchtbare mannen moeten instemmen om tijdens hun deelname aan het programma en gedurende 2 weken na de laatste dosis van het programmageneesmiddel als anticonceptie een dubbele barrièremethode te gebruiken (condoom plus zaaddodend middel of pessarium plus zaaddodend middel), OF, de mannelijke proefpersoon of zijn vrouwelijke partner moet operatief gesteriliseerd zijn (bijv. vasectomie, afsluiting van de eileiders) of de vrouwelijke partner moet de menopauze hebben doorgemaakt.

Wat gebeurt er als u of uw partner zwanger wordt?

Licht de arts van het programma in als u zwanger bent of als u mogelijk een kind hebt verwekt.

Als u tijdens het programma zwanger wordt, kunt u de programmamedicatie niet langer toegediend krijgen.

Als u of uw partner zwanger wordt, zal uw arts u opvolgen om op de hoogte te blijven van de uitkomst van de zwangerschap.

Welke voordelen kunt u in dit programma verwachten?

De programmamedicatie kan er al dan niet toe bijdragen dat uw aandoening verbetert of niet verergert. Dit programma kan gunstig zijn door de symptomen van uw cushingsyndroom te verminderen. De informatie die dit programma voor uitgebreide toegang oplevert, zal artsen ook helpen om meer kennis te vergaren over COR-003 bij de behandeling van cushingsyndroom.

Door uw deelname wordt uw ziekte en uw behandeling ook voortdurend opgevolgd.

Zijn er andere producten of behandelingen beschikbaar?

Er kunnen andere geneesmiddelen en behandelingen beschikbaar zijn voor de behandeling van uw cushingsyndroom.

U moet niet aan dit programma deelnemen om een behandeling te krijgen voor uw aandoening. Bespreek de andere behandelingen met uw eigen arts en de arts van het programma om te beslissen wat het beste is voor uw gezondheid.

VERTROUWELIJK

De beschikbare opties verschillen voor elke patiënt die aan dit programma deelneemt. Afhankelijk van uw aandoening en waar u woont, zijn geneesmiddelen zoals ketoconazol, pasireotide en mifepriston mogelijke behandelingsopties. Het kan ook zijn dat uw cushingsyndroom met een operatie of bestraling kan worden behandeld. Uw arts zal de beschikbare opties met u bespreken samen met de mogelijke voordelen en risico's voor uw specifieke situatie.

Wat gebeurt er met de monsters die in dit programma worden verzameld?

Bloed- en urinemonsters worden voor onderzoek opgestuurd naar laboratoria die met uw arts samenwerken om uw algemene veiligheid te controleren en na te gaan hoe uw lichaam op COR-003 reageert. Na dit onderzoek worden uw monsters doorgaans vernietigd volgens de standaardpraktijk van het laboratorium. Soms kunnen uw monsters na het eerste onderzoek worden bewaard en kunnen ze nadien opnieuw worden onderzocht om een eerdere test te herhalen of om een andere test met dezelfde doeleinden uit te voeren. De monsters die u levert, mogen alleen worden gebruikt voor de doeleinden die hier worden vermeld op basis van uw toestemming.

Moet u aan het programma blijven deelnemen?

U kunt het programma op elk moment verlaten, zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder nadeel voor uw verzorging. Als u toch een reden opgeeft, kan die genoteerd worden. Uw keuze zal de medische verzorging of andere voordelen die u buiten dit programma krijgt, niet veranderen.

Licht de arts van het programma in als u niet langer wenst deel te nemen.

Cortendo kan het programma stopzetten of de arts van het programma kan uw deelname stopzetten. Dit kan op elk moment. Als dit gebeurt, wordt hiervoor een reden meegedeeld.

Cortendo of uw arts kan u vragen om het programma te verlaten als:

- De testresultaten aantonen dat dit programma niet geschikt is voor u.
- U het geneesmiddel niet verdraagt.
- U bijwerkingen krijgt van COR-003.
- U met een geneesmiddel moet worden behandeld dat niet is toegestaan tijdens het programma.
- Er een operatie of bestraling voor uw cushingsyndroom is gepland.
- Uw gezondheid verslechtert terwijl u COR-003 inneemt.
- U de instructies van de arts van het programma niet kunt opvolgen.
- De arts van het programma van mening is dat het in uw eigen belang is om te stoppen, als u bijvoorbeeld bepaalde gezondheidsproblemen hebt of zwanger wordt.

VERTROUWELIJK

- Cortendo besluit om met het programma te stoppen.
- De regelgevende instanties of de ethische commissies besluiten om het programma stop te zetten.

Wat gebeurt er als er nieuwe informatie beschikbaar komt?

Als er nieuwe informatie of belangrijke bevindingen beschikbaar komen over COR-003 en de behandeling van patiënten met cushingsyndroom wordt deze informatie aan u doorgegeven.

Wat gebeurt er als u het programma verlaat?

Als u beslist om het programma te verlaten, bespreekt u samen met de arts van het programma hoe dit het best gebeurt. **Cortendo zal de gegevens die van u zijn verzameld totdat u het programma verlaat, blijven bewaren en gebruiken. De arts van het programma kan informatie over uw gezondheid verkrijgen nadat u het programma hebt verlaten. De arts van het programma kan deze informatie naar Cortendo doorsturen als het om de veiligheid van de programmamedicatie gaat.**

Als u het programma om welke reden ook verlaat, kan men u vragen om voor een laatste bezoek naar het ziekenhuis te komen. De bedoeling van dit bezoek is om na te gaan of u in een goede gezondheid verkeert. Men zal u ook vragen om de nodige methode voor geboortebeperving te blijven gebruiken gedurende 2 weken na uw laatste dosis van het programmageneesmiddel.

Wat gebeurt er met uw persoonlijke en medische informatie?

Het is zeer belangrijk dat uw persoonlijke en medische informatie vertrouwelijk wordt behandeld en veilig wordt bewaard. Uw persoonlijke en medische informatie wordt beschermd volgens de geldende lokale wetgeving en regelgeving.

Wanneer u dit toestemmingsformulier ondertekent, stemt u ermee in dat uw persoonlijke en medische informatie kan worden gebruikt op de wijze die hier wordt beschreven.

- Uw persoonlijke (zonder dat men u kan identificeren) en medische informatie kan worden ingekeken door Cortendo, zijn bevoegde vertegenwoordigers, en anderen die hiervoor bevoegd zijn (zoals regelgevende overheidsinstanties of onafhankelijke ethische commissies die onderzoeken goedkeuren en opvolgen). Dit is om ervoor te zorgen dat het programma correct wordt uitgevoerd.
- Alleen de arts en het personeel van het programma in dit instituut kunnen informatie gebruiken waarmee men u kan identificeren (zoals uw naam en adres) en alleen voor dit programma.
- Uw informatie die tijdens het programma wordt verzameld, wordt met een nummer (bijv. 1234) gecodeerd. Uw naam, adres of andere persoonlijke informatie waarmee men u kan

VERTROUWELIJK

identificeren, worden niet vermeld. Alleen de arts en het personeel van het programma kunnen uw naam en het codenummer met elkaar verbinden.

- De link tussen uw naam en het codenummer wordt niet gedeeld. Alleen het codenummer en de gecodeerde informatie worden naar Cortendo en zijn bevoegde vertegenwoordiger verstuurd.
- Cortendo en zijn bevoegde vertegenwoordiger gebruiken uw gecodeerde informatie alleen voor dit programma.

Cortendo kan:

- Uw gecodeerde informatie elektronisch bewaren en de informatie met de computer analyseren om na te gaan hoe het programma verloopt. Cortendo kan een derde partij vragen om de resultaten te analyseren. Cortendo zal ervoor zorgen dat de derde partij uw gegevens veilig moet bewaren.
- Uw gecodeerde informatie delen met regelgevende instanties [zoals de Amerikaanse *Food and Drug Administration (FDA)*] die de veiligheid controleren en nieuwe onderzoeksproducten en –geneesmiddelen goedkeuren.
- Uw gecodeerde informatie delen met mensen die controleren of het programma correct wordt uitgevoerd (zoals de onafhankelijke ethische commissie of beoordelingscommissies en regelgevende instanties).
- Uw gecodeerde informatie combineren met de resultaten van andere onderzoeken om meer inzicht te krijgen in COR-003 en Cushingsyndroom. Dit kan helpen bij het beoordelen van de risico's en voordelen van COR-003, of om de ziekte beter te begrijpen.
- De programmaresultaten in medisch wetenschappelijke tijdschriften, voor vergaderingen en op het internet publiceren zodat andere onderzoekers ze kunnen gebruiken. Uw naam zal in geen enkele publicatie worden vermeld.
- Gecodeerde informatie met andere bedrijven, organisaties of universiteiten delen om onderzoek te verrichten, waaronder onderzoek om de kwaliteit en efficiëntie van klinisch wetenschappelijk onderzoek in het algemeen trachten te verbeteren.

Persoonlijke en medische gegevens die tijdens het programma worden verzameld, kunnen verplaatst, bewaard en gebruikt worden in het land waar u woont of in een ander land waar Cortendo of zijn medewerkers zijn gevestigd.

Als u uw toestemming voor het gebruik van uw persoonlijke informatie intrekt, kunt u niet langer aan het programma deelnemen.

U kunt op elk moment vragen om uw persoonlijke informatie in te kijken en, indien nodig, te verbeteren.

VERTROUWELIJK

Tijdens het programma zal de klinische arts alle belangrijke medische informatie die relevant is voor uw gezondheid aan u meedelen.

Wat gebeurt er als u een letsel oploopt tijdens uw deelname aan dit programma?

Als u een letsel oploopt dat verband houdt met een bepaalde behandeling of verrichting in het programma, zijn de medische kosten uw verantwoordelijkheid of die van een derde partij die voor u betaalt, hoewel u niet wordt belet om een vergoeding te vragen voor een letsel dat voortvloeit uit een wanpraktijk, medische fout of schuld van diegenen die bij het programma betrokken zijn.

Wordt u betaald om aan het programma deel te nemen?

U wordt niet betaald om aan dit programma deel te nemen.

Moet u betalen om aan dit programma deel te nemen?

De behandeling met het geneesmiddel (COR-003) en de verrichtingen die deel uitmaken van het programma worden kosteloos aan u verleend.

Wie moet u contacteren als u vragen hebt?

Contactpersoon voor vragen over dit programma: **naam, adres, e-mail, telefoonnummer.**

Contactpersoon voor vragen over uw rechten: **naam, adres, e-mail, telefoonnummer.**

Contactpersoon in geval van letsel: **naam, adres, e-mail, telefoonnummer.**

Wie moet u contacteren in geval van nood?

In geval van nood (24/24 beschikbaar) neemt u contact op met: **naam, adres, e-mail, telefoonnummer**

VERTROUWELIJK**Verklaring van toestemming**

- Ik bevestig dat ik de schriftelijke informatie voor protocol COR-2015-EAP heb gelezen (of dat deze informatie mij is voorgelezen), en dat de verrichtingen die deel uitmaken van het programma door het klinisch personeel zijn toegelicht tijdens het toestemmingsproces voor dit programma.
- Ik bevestig dat ik de kans heb gekregen om vragen over dit programma te stellen en ik ben tevreden met de antwoorden en uitleg die ik heb gekregen.
- Ik begrijp dat ik toegang verleen tot gegevens over mij aan de bevoegde personen die in dit informatieblad worden vermeld.
- Ik weet wat er met mijn bloed- of andere weefselmonsters zal gebeuren.
- Ik heb de tijd en kans gekregen om na te denken over eventuele deelname aan dit programma.
- Ik begrijp dat mijn deelname op vrijwillige basis is en dat ik vrij ben om het programma op elk moment te verlaten, zonder dat ik een reden moet geven en zonder dat mijn medische verzorging of wettelijke rechten hierdoor worden aangetast.
- Ik stem ermee in dat mijn arts wordt ingelicht over mijn deelname aan dit programma.

Voor alle deelnemers:

- Ik geef mijn toestemming om aan dit programma deel te nemen. JA NEE

VERTROUWELIJK

Ik geef mijn toestemming om aan dit programma deel te nemen.

Ondertekend: _____

Datum: _____

Handtekening van de patiënt

Ondertekend: _____

Datum: _____

Handtekening van de wettelijke vertegenwoordiger (indien van toepassing)

Naam: _____

Relatie: _____

Naam (in drukletters) en relatie van de wettelijke vertegenwoordiger ten opzichte van de patiënt

Ik bevestig dat ik het toestemmingsproces heb doorlopen volgens de geldende regelgeving.

Naam: _____

Naam (in drukletters) van de persoon die de toestemming verkrijgt

Ondertekend: _____

Datum: _____

Handtekening van de persoon die de toestemming verkrijgt

Ik bevestig dat ik onafhankelijk ben ten opzichte van het programma, dat ik het toestemmingsproces heb bijgewoond en dat ik de schriftelijke informatie over het programma heb gelezen. Een getuige is alleen nodig indien de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger niet kan lezen.

Naam: _____

Naam van de getuige (in drukletters)

Ondertekend: _____

Datum: _____

Handtekening van de getuige

CONFIDENTIEL**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ****Numéro de code du protocole : COR-2015-EAP****Intitulé du programme:** Programme d'usage compassionnel du COR-003 dans le traitement du syndrome de Cushing endogène**Promoteur :** Cortendo AB**Médecin :****Établissement rattaché :****Adresse du centre :****e-mail :****Numéro de téléphone :****Identification du/de la patient(e) :** _____**Que signifie donner son « consentement » ?**

Donner son « consentement » signifie accepter de participer à ce programme d'usage compassionnel. Notez toutefois que vous êtes libre d'accepter ou non de participer à ce programme. Prenez tout le temps nécessaire à la lecture des informations suivantes et adressez-vous au médecin ou à son équipe si vous avez la moindre question. Ils se tiennent à votre disposition pour vous donner toutes les informations relatives à ce programme. Il vous est possible de discuter de ce programme de manière privée (en toute confidentialité) avec votre famille, vos amis ou votre médecin, afin de vous aider à prendre votre décision. Vous ne devez pas accepter de participer à ce programme si vous estimez que vous n'avez pas reçu toutes les réponses à vos questions. Si vous décidez de participer à ce programme, on vous demandera de signer ce formulaire de consentement (dernières pages de ce document), lequel a été préalablement revu et validé par un groupe de personnes indépendant, appelé « comité de protection des personnes » (CPP) ou « comité d'éthique ». Le CPP ou le comité d'éthique vise à protéger vos intérêts. Vous pourrez conserver un exemplaire signé de ce formulaire.

Votre participation doit être un acte libre et volontaire. Vous avez le droit de refuser d'y participer. Vous pouvez également interrompre votre participation à ce programme à tout moment, sans aucune justification de votre part et sans que cela n'entraîne ni préjudice, ni conséquences sur la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre.

CONFIDENTIEL

Vous pouvez emporter chez vous un exemplaire non signé de ce formulaire de consentement éclairé, afin de réfléchir à son contenu et d'en discuter avec vos proches (famille, amis) avant de prendre votre décision finale.

En quoi consiste ce programme d'usage compassionnel ?

Ce programme d'usage compassionnel vise à permettre aux patients ayant terminé l'étude COR-2012-01 de continuer à recevoir le médicament expérimental COR-003 en attendant sa commercialisation officielle. Ceci inclut les patients ayant terminé l'étude COR-2012-01 et qui continuent à recevoir le produit COR-003 par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Ce programme devrait permettre l'usage du produit à environ 70 des personnes atteintes du syndrome de Cushing ayant terminé l'étude précédente (COR-2012-01).

Ce programme se déroulera dans plusieurs pays, y compris en Amérique du Nord, au Moyen-Orient et en Europe.

Pourquoi un tel programme est-il mis en place ?

Vous avez été sollicité(e) pour faire partie de ce programme, car vous avez participé à l'étude COR-2012-01 et car votre médecin et vous-même avez estimé qu'il vous serait bénéfique de continuer à prendre ce médicament (COR-003). En donnant votre consentement, vous acceptez que votre médecin personnel (si différent du médecin responsable de ce programme) soit informé de votre participation à ce programme d'usage compassionnel.

Comme vous le savez, une substance appelée « cortisol », laquelle est normalement présente dans les urines, le sang et la salive, est retrouvée à des taux particulièrement élevés chez les personnes atteintes du syndrome de Cushing. On a montré que les signes et les symptômes de ce syndrome pouvaient être améliorés en faisant baisser les taux de cortisol. D'autres études ont également montré que le COR-003 pouvait abaisser les taux de cortisol retrouvés dans le sang et les urines. Toutefois, la capacité du COR-003 à améliorer les signes et les symptômes du syndrome de Cushing ne sera pas connue tant que les données issues de l'étude COR-2012-01 n'auront pas été analysées.

L'objectif de ce programme d'usage compassionnel est de vous permettre de continuer à recevoir le COR-003 et de recueillir de votre part des informations supplémentaires sur la sécurité d'emploi du COR-003. Au cours de ce programme d'usage compassionnel, votre médecin continuera à tester les effets de COR-003 en mesurant les taux de cortisol présents dans vos urines, votre salive (crachat) ou votre sang. Il sera alors en mesure de déterminer si vos taux de cortisol sont bien gérés au cours de votre traitement par COR-003 et si celui-ci entraîne chez vous certains effets secondaires. Il notera ces informations dans votre dossier médical, lesquelles

CONFIDENTIEL

seront également transmises au laboratoire promoteur de ce programme (Cortendo), afin que ce dernier puisse prendre connaissance de toute information concernant le traitement COR-003 et sa sécurité d'emploi chez l'ensemble des patients participant au programme.

Pourquoi Cortendo est-il impliqué dans ce programme ?

Cortendo est un laboratoire qui met au point de nouveaux médicaments. Cortendo travaille actuellement sur la mise au point d'un nouveau type de traitement, le COR-003, destiné aux patients atteints du syndrome de Cushing. Cortendo est également à l'origine de la planification et de l'organisation de ce programme. L'équipe de Cortendo sera chargée d'analyser les données issues de ce programme afin de garantir la sécurité des participants. Cortendo a fait appel à ce médecin et à l'établissement rattaché pour mener à bien ce programme tout en fournissant les moyens financiers nécessaires à sa bonne réalisation. [Pour les centres implantés aux USA uniquement (ne pas mentionner pour les autres centres) : Le médecin est susceptible de recevoir une compensation financière visant à amortir les frais encourus par sa participation à ce programme.]

Qui peut participer à ce programme ?

Votre médecin procédera aux vérifications nécessaires avant de confirmer qu'il vous est possible de participer à ce programme. Vous pourrez recevoir le traitement prévu dans le cadre de ce programme, uniquement si :

- vous avez terminé la phase d'évaluation étendue de l'étude COR-2012-01,
- vous remplissez toujours les critères spécifiques garantissant qu'il est sûr pour vous de recevoir le traitement prévu dans le cadre de ce programme,
- votre médecin estime que la poursuite du traitement pourrait vous être bénéfique, et si
- vous acceptez d'y participer.

Adressez-vous à votre médecin pour obtenir plus d'informations.

Si, une fois l'étude COR-2012-01 terminée, votre traitement prévoit une intervention chirurgicale ou une radiothérapie, vous ne pourrez pas participer à ce programme d'usage compassionnel.

Quand peut-on participer à ce programme ?

Si vous faites toujours partie du protocole COR-2012-01 :

vos médecin vous informera (si ce n'est pas déjà fait) des détails de votre participation à ce programme au cours de la visite du Mois 9 de la Phase d'évaluation étendue de l'étude

CONFIDENTIEL

COR-2012-01. Vous débuterez le traitement prévu dans le cadre de ce programme d'usage compassionnel une fois la visite du Mois 12 de l'étude COR-2012-01 effectuée.

Si vous avez terminé l'étude COR-2012-01 et que vous continuez à recevoir le traitement COR-003 par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative :

votre médecin vous donnera plus d'informations sur ce programme dès que ce dernier vous sera accessible. Vous débuterez alors le traitement prévu dans le cadre de ce programme d'usage compassionnel une fois que vous et votre médecin aurez vérifié qu'il vous est possible de participer à ce programme.

Pendant combien de temps peut-on participer à ce programme ?

Votre participation à ce programme se poursuivra jusqu'à la date de commercialisation du produit COR-003 dans votre pays ou jusqu'à la date de fin de ce programme. Il est possible que Cortendo ou qu'une autorité réglementaire décide d'interrompre le programme pour quelque raison que ce soit et sans préavis. Ceci est possible même dans le cas où le COR-003 ne serait pas disponible dans votre pays. Dans le cas où vous n'auriez plus accès au traitement par COR-003, vous et votre médecin déciderez d'une autre alternative thérapeutique appropriée.

Que doit-on faire pour participer à ce programme ?**Inclusion :**

Au cours de la visite d'inclusion qui se déroulera probablement au cours de la visite du Mois 9 de l'étude COR-2012-01, il vous sera demandé de signer ce document, afin que Cortendo et la société subventionnant ce programme d'usage compassionnel vous comptent parmi les participants potentiels à ce programme. Si votre profil correspond toujours aux critères d'inclusion à ce programme (et si vous faites toujours partie de l'étude COR-2012-01), vous serez alors en mesure de commencer le programme dès la visite du Mois 12 de l'étude COR-2012-01 effectuée.

Si vous avez déjà terminé l'étude COR-2012-01 et que vous recevez le traitement COR-003 par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, vous pourrez alors commencer le programme si votre profil correspond toujours aux critères d'inclusion du programme et si le traitement prévu par le programme est disponible dans l'établissement de votre médecin.

Traitement :

Chaque participant au programme recevra le médicament expérimental appelé COR-003. Au cours du programme d'usage compassionnel, la dose qui vous sera administrée ne sera modifiée que si vous et votre médecin le jugez nécessaire.

CONFIDENTIEL

À la maison, vous devrez prendre le médicament prévu dans le cadre de ce programme tel qu'indiqué par votre médecin, en général deux fois par jour : une fois le matin et une fois le soir. (Si votre dose est la plus faible des doses disponibles, vous devrez prendre le médicament prévu dans le cadre de ce programme une seule fois par jour, le matin).

Visites au centre :

Si votre dose n'est pas modifiée, vous devrez vous rendre au centre au moins tous les 3 mois pour une vérification globale de votre état de santé. Au cours de ces visites, vous devrez passer des examens spécifiques, notamment une analyse de votre taux de cortisol (test urinaire, sanguin ou salivaire) visant à évaluer l'efficacité du traitement et votre capacité à bien le tolérer.

Si votre dose doit être augmentée, il vous sera demandé de vous rendre au centre au moins une fois par semaine au cours du mois suivant l'augmentation de votre dose. Vous devrez passer des examens spécifiques (ex. : un électrocardiogramme (ECG), ainsi que des analyses de sang, d'urine ou de salive) afin de vérifier que cette dose plus forte reste sans danger pour vous.

Si, pour quelque raison que ce soit, votre participation à ce programme est interrompue, il vous sera demandé de vous rendre au centre pour une visite finale visant à vérifier votre état de santé et vous permettant de voir avec votre médecin quel traitement il vous sera possible de continuer en dehors du cadre de ce programme.

Analyses et examens prévus par ce programme :

Lors de chacune de vos visites au centre, il vous sera demandé de fournir les informations suivantes :

- traitements en cours (médicaments obtenus avec et sans ordonnance et renseignements sur une éventuelle modification de leur posologie)
- effets secondaires survenus

Il vous sera également possible de fournir ces informations à votre médecin à tout moment en dehors des visites prévues.

Outre les soins habituels destinés aux personnes atteintes du syndrome de Cushing, il est possible que votre médecin vous fasse passer des examens spécifiques prévus dans le cadre de ce programme, et ce, au moins tous les 3 mois. Afin de garantir votre sécurité, il est également possible qu'il décide occasionnellement de vous prescrire des examens supplémentaires vous obligeant à vous rendre au centre plus souvent.

Les examens requis par ce programme (effectués à chaque visite) comprennent notamment :

CONFIDENTIEL

- un test du fonctionnement de votre cœur par le biais d'un ECG (électrocardiogramme - examen indolore visant à vérifier l'activité électrique de votre cœur).
- un prélèvement de sang (entre 30 et 40 ml de sang, en fonction des analyses à effectuer) visant à vérifier votre état de santé général, à vérifier le fonctionnement de votre foie, à rechercher une éventuelle grossesse (pour les femmes uniquement), ainsi qu'à vérifier d'autres paramètres directement liés au syndrome de Cushing et au traitement prévu dans le cadre de ce programme.
- une analyse de votre taux en cortisol, laquelle sera effectuée de la manière jugée la plus appropriée par votre médecin (à partir d'un échantillon d'urine, de sang ou de salive).

Si vous et votre médecin jugez nécessaire de devoir augmenter votre dose, des examens supplémentaires visant à garantir votre sécurité devront être effectués au cours du mois suivant l'augmentation de la dose. Ces examens supplémentaires pourront comprendre :

- un prélèvement de sang (entre 30 et 40 ml de sang) visant à vérifier le fonctionnement de votre foie et à rechercher une éventuelle grossesse (pour les femmes uniquement).
- un test du fonctionnement de votre cœur par le biais d'un ECG dans les 1 à 2 heures suivant la prise de cette dose plus forte.
- une analyse de votre taux de cortisol, laquelle sera effectuée de la manière jugée la plus appropriée par votre médecin (à partir d'un échantillon d'urine, de sang (jusqu'à 10 ml de sang) ou de salive).

Votre médecin donnera des informations supplémentaires concernant tout examen et intervention spécifique visant à garantir votre sécurité.

En quoi consiste une analyse du taux de cortisol ?

L'analyse de votre taux de cortisol est très importante, car elle permet de savoir si la dose qui vous est administrée est adéquate, si elle est trop forte ou encore si le médicament ne fonctionne pas dans votre cas. Il existe plusieurs moyens d'analyser le taux de cortisol, à partir notamment d'un échantillon d'urine, de sang ou de salive. Votre médecin décidera de la méthode la plus adéquate en fonction de votre situation et du laboratoire chargé de l'analyse.

Quelle est la marche à suivre en cas d'analyse urinaire du taux de cortisol ?

En cas d'analyse urinaire de votre taux de cortisol, votre médecin vous demandera de recueillir un échantillon d'urine à votre domicile, afin de mesurer le taux de cortisol présent dans vos urines. Votre médecin vous expliquera plus en détail la manière dont ce recueil d'échantillon d'urine doit être effectué. Des informations supplémentaires sur cette analyse importante sont également disponibles ci-après. Les jours où vous devrez procéder à un recueil d'échantillon d'urine, il vous sera demandé de limiter votre apport en boisson au cours de la journée.

CONFIDENTIEL

On vous expliquera comment recueillir cet échantillon d'urine et quand il devra être analysé. Des flacons prévus à cet effet vous seront fournis. Une fois les échantillons d'urine recueillis, on vous expliquera comment conserver les flacons avant de les rapporter.

Le médecin responsable du programme vous donnera de plus amples informations sur les examens et analyses effectués au centre.

Certaines restrictions seront-elles à prendre en compte ?

Certains aliments ou médicaments peuvent avoir des effets sur l'efficacité du produit COR-003. À l'inverse, certains aliments et médicaments peuvent voir leur efficacité modifiée au cours de votre traitement par COR-003. Afin de garantir votre sécurité tout au long de ce programme, il vous sera demandé d'éviter certains aliments et certains médicaments. Il est donc impératif que vous informiez votre médecin responsable du programme de votre intention de prendre tout nouveau médicament, complément alimentaire ou produit à base de plantes et ce, même si vous comptez juste en modifier la dose ou si vous comptez interrompre leur prise.

Restrictions alimentaires (aliments et boissons) :

Voici ce qu'il vous sera interdit de consommer tout au long de votre participation au programme : pamplemousse, bigarade (orange amère), marmelade d'orange, réglisse pur (noir).

Restrictions concernant l'usage de certains médicaments :

Les restrictions concernant l'usage de certains médicaments sont les mêmes que celles évoquées dans le protocole COR-2012-01, à l'exception des traitements amaigrissants (qui vous sont autorisés dans le cadre de ce programme).

Étant donné le nombre important de médicaments interdits dans le cadre de ce programme, **il est essentiel que vous informiez le médecin responsable du programme de TOUS vos traitements en cours**. Ceci concerne également tous les médicaments disponibles sans ordonnance, les produits à base de plantes et les compléments alimentaires, comme les vitamines. Si vous avez le moindre doute, présentez-vous au centre avec tous les médicaments, compléments, etc. que vous prenez.

Avant de prendre tout nouveau médicament (y compris des médicaments sans ordonnance, des produits à base de plantes ou des complémentaires alimentaires comme les vitamines) au cours de ce programme, consultez votre médecin.

CONFIDENTIEL**Quels sont les effets secondaires ou les risques éventuels liés à une participation à ce programme ?**

Le produit COR-003 peut entraîner des effets secondaires dont l'intensité peut être légère ou plus sévère. Cortendo et votre médecin seront chargés de surveiller chacun des participants, afin de contrôler la survenue d'éventuels effets secondaires.

À ce jour, les effets secondaires les plus fréquemment observés avec le produit COR-003 sont :

- des maux de tête et des nausées d'intensité légère à modérée, et
- des diarrhées chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les effets secondaires suivants sont également possibles :

- le produit COR-003 peut causer une élévation des enzymes du foie, indiquant une potentielle atteinte hépatique. Dans de rares cas (concerne 1 patient sur 10 000-15 000), une atteinte hépatique sévère peut survenir et dans des cas extrêmement rares, cette réaction indésirable peut s'avérer irréversible et menacer le pronostic vital du patient. L'observation d'une élévation des enzymes du foie constitue un marqueur précoce d'atteinte hépatique. C'est pourquoi vos enzymes hépatiques seront minutieusement contrôlées au cours de chacune des visites prévues dans le cadre de ce programme. Si des signes ou des symptômes suggèrent une atteinte hépatique, il est possible que l'on vous demande d'effectuer des examens supplémentaires et/ou d'interrompre temporairement ou de manière définitive votre traitement par COR-003. Les signes et les symptômes d'une atteinte hépatique peuvent être non spécifiques et inclure notamment : une fatigue inhabituelle, un jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, des urines sombres, des selles claires, une perte d'appétit, des douleurs abdominales, des vomissements et des nausées sévères ou persistantes ;
- une modification de l'activité électrique de votre cœur ;
- un taux de cortisol extrêmement faible (ou « insuffisance surrénalienne ») ;
- des réactions allergiques ;
- des interactions avec vos autres traitements.

D'autres effets secondaires, encore inconnus à ce jour, peuvent survenir.

On vous fournira une carte à garder sur vous de manière permanente, laquelle décrit les signes et les symptômes d'un faible taux de cortisol, ainsi que des indications pour son traitement destinées aux professionnels de santé. Cette carte vise à expliquer l'insuffisance surrénalienne et donne en outre toutes les coordonnées de l'équipe responsable du programme. Il est très important que vous conserviez cette carte sur vous en permanence tout au long de votre participation à ce programme. En cas d'urgence au cours de votre

CONFIDENTIEL

participation à ce programme, montrez cette carte à l'équipe médicale responsable de votre prise en charge. Celle-ci sera alors en mesure de prendre éventuellement contact avec votre médecin, afin d'obtenir des informations sur le médicament que vous prenez dans le cadre de ce programme.

Si vous ne comprenez pas bien certains des effets secondaires mentionnés plus haut, demandez plus d'explications à votre médecin ou à son équipe.

Il est possible que le médicament prévu dans le cadre de ce programme (COR-003) ne parvienne pas à aider tous les patients à qui il sera administré. Si le médecin responsable du programme estime qu'un autre traitement vous serait davantage bénéfique, il vous contactera directement. Dans ce cas, il est possible que l'on vous demande de quitter le programme, car votre participation à ce programme peut vous empêcher d'avoir recours à certains autres traitements du syndrome de Cushing.

Ce programme d'usage compassionnel permettra à Cortendo d'obtenir de plus amples informations sur les effets secondaires possibles du produit COR-003 lorsque celui-ci est pris de manière prolongée. Il convient donc d'informer le médecin responsable du programme ou son équipe de tout changement survenu dans votre état de santé général. Il convient également d'informer le médecin responsable du programme ou son équipe de tout changement ou symptôme, même s'il vous semble sans importance, comme l'apparition de maux de tête, de douleurs dentaires, de contusions (bleus), d'un hoquet, une modification de votre régime alimentaire ou de votre sommeil, etc.

Quels sont les effets secondaires ou les risques éventuels liés aux examens et interventions prévus dans le cadre de ce programme ?

Les éventuels effets secondaires liés aux examens et interventions prévus dans le cadre de ce programme incluent notamment :

- si vous devez faire une analyse de sang : un évanouissement, une légère douleur, des contusions (bleus), une irritation ou des rougeurs sur la zone du bras où est effectué le prélèvement de sang.
- après un ECG : des démangeaisons, des rougeurs, des contusions (bleus) ou des ampoules sur les zones de la peau où ont été placées les électrodes (petits disques permettant d'enregistrer l'activité de votre cœur).
- aucun effet secondaire lié au recueil des échantillons de salive n'étant connu à ce jour, il ne devrait survenir aucun effet secondaire si votre médecin décide d'analyser votre taux de cortisol à l'aide d'un échantillon de salive. Toutefois, si vous souffrez d'une affection ou prenez un médicament causant une sécheresse de la bouche, vous devez en informer

CONFIDENTIEL

votre médecin, afin qu'il choisisse éventuellement une autre méthode d'analyse plus adaptée à votre cas.

Si vous tombez malade ou nécessitez des soins d'urgence au cours de votre participation à ce programme, vous devez montrer votre carte à l'équipe médicale en charge de vos soins et les informer de votre participation à ce programme, afin qu'ils prennent immédiatement contact avec l'équipe responsable du programme.

Que faire en cas de grossesse ou d'allaitement ?

Étant donné qu'on ne connaît pas les conséquences du produit COR-003 sur le fœtus, les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse sont, par mesure de sécurité, exclues du programme.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir un enfant, il est impératif que vous acceptiez une forme de contraception valide et efficace tout au long de votre participation à ce programme et jusqu'à 2 semaines suite à votre dernière dose de COR-003. Un test de grossesse sera effectué avant la première dose du produit prévu dans le cadre de ce programme, puis tout au long de votre participation au programme. Vérifiez avec le médecin responsable du programme quels sont les moyens de contraception autorisés et pendant combien de temps les utiliser. Certains moyens de contraception peuvent ne pas être autorisés au cours de ce programme.

Les moyens de contraception autorisés pour les femmes participant à ce programme sont :

- une stérilité de votre partenaire confirmée avant votre inclusion à ce programme et si cet homme est votre seul et unique partenaire ;
- implants de lévonorgestrel posé au moins 1 mois avant la première prise du médicament prévu dans le cadre de ce programme, et ce, jusqu'à 3 ans seulement suivant sa pose ;
- contraception orale (estroprogestatif ou progestatif seul) prise au moins 1 mois au cours du cycle précédant la première prise du médicament prévu dans le cadre de ce programme ;
- contraception vaginale double : préservatif ou dispositif intra-vaginal (diaphragme ou cape cervicale) associé à un spermicide (sous forme de mousse, gel, pellicule, crème ou ovule vaginal) ;
- dispositif intra-utérin (stérilet) ;
- anneau vaginal à œstrogènes ;
- patch contraceptif transdermique.

Si vous êtes un homme en âge de procréer et non stérile, vous devez soit accepter d'utiliser un moyen de contraception à la fois pour vous-même et votre partenaire (préservatif associé à un spermicide ou diaphragme associé à un spermicide) et ce, tout au long de votre participation au programme et pendant les 2 semaines suivant la dernière dose du médicament prévu dans le cadre de ce programme, soit avoir subi, vous ou votre partenaire, une intervention chirurgicale de

CONFIDENTIEL

stérilisation (ex. vasectomie, ligature des trompes), soit avoir une partenaire ayant passé l'âge de la ménopause.

Quelles sont les conséquences en cas de grossesse ?

Informez le médecin responsable du programme en cas de grossesse chez vous ou votre partenaire.

Si vous êtes une femme et que vous tombez enceinte au cours de ce programme, il ne vous sera alors plus possible de recevoir le médicament prévu dans le cadre de ce programme.

En cas de grossesse chez vous ou votre partenaire, votre médecin se chargera de votre suivi, afin de connaître l'issue de cette grossesse.

Quels sont les bénéfices attendus d'une participation à ce programme ?

Le médicament prévu dans le cadre de ce programme peut aider ou non à améliorer ou stabiliser votre état de santé. Ce programme peut vous être bénéfique s'il parvient à diminuer/réduire les symptômes de votre syndrome de Cushing. Les informations recueillies au cours de ce programme d'usage compassionnel aideront également le médecin à en savoir plus sur le traitement du syndrome de Cushing par le médicament COR-003.

En participant à ce programme, vous bénéficierez également d'une surveillance continue de votre maladie et de votre traitement.

D'autres produits ou traitements existent-ils ?

Il est possible que d'autres médicaments et traitements soient disponibles dans le traitement du syndrome de Cushing.

Il n'est pas nécessaire de faire partie de ce programme pour recevoir un traitement adéquat de votre maladie. N'hésitez pas à discuter des autres alternatives possibles avec votre médecin et le médecin responsable du programme afin de décider de la meilleure option.

Les options possibles sont différentes pour chacun des patients participant à ce programme. En fonction de votre maladie et de la zone géographique dans laquelle vous vous trouvez, des médicaments comme le kétoconazole, le pasiréotide et la mifépristone peuvent être des options possibles. Il est également possible de traiter le syndrome de Cushing par un traitement chirurgical ou par radiothérapie. Votre médecin sera en mesure de vous présenter les différentes options possibles, ainsi que leurs avantages et risques éventuels en fonction de votre situation personnelle.

Que deviennent les échantillons prélevés au cours de ce programme ?

Les échantillons de sang et d'urine seront envoyés pour analyse à un laboratoire collaborant avec votre médecin, afin de garantir votre sécurité générale et de voir comment votre organisme réagit au produit COR-003. Suite à leur analyse, vos échantillons seront généralement détruits, conformément aux procédures habituelles du laboratoire concerné. Il est possible que vos échantillons soient conservés après une première analyse, afin de les analyser de nouveau à une date ultérieure afin de réitérer un premier test ou de procéder à une autre analyse similaire. Conformément aux termes de ce consentement, tout échantillon vous concernant servira uniquement aux objectifs mentionnés dans le présent document.

Est-on obligé de rester dans le programme ?

Vous pouvez décider de quitter le programme à tout moment, sans justification de votre part, ni conséquences sur les soins qui vous seraient normalement prodigués. Si vous décidez de communiquer la raison pour laquelle vous quittez le programme, celle-ci pourra être inscrite dans votre dossier. Votre décision n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et autre bénéfice attendu en dehors de ce programme.

Informez le médecin responsable du programme si vous décidez d'interrompre votre participation.

Cortendo est également en droit d'interrompre le programme ; aussi, le médecin responsable du programme peut décider d'interrompre votre participation à ce programme à tout moment. Si une telle situation se présente, des explications vous seront fournies.

Cortendo ou votre médecin peuvent vous demander de vous retirer du programme dans les cas suivants :

- les analyses montrent que ce programme n'est pas une bonne solution pour vous ;
- vous ne supportez pas bien le médicament ;
- vous montrez des effets secondaires suite à la prise de COR-003 ;
- vous devez être traité(e) à l'aide d'un médicament qui n'est pas autorisé dans le cadre de ce programme ;
- votre traitement du syndrome de Cushing prévoit une intervention chirurgicale ou une radiothérapie ;
- votre état de santé s'est aggravé au cours de votre traitement par COR-003 ;
- vous n'êtes pas en mesure de suivre les indications données par le médecin responsable du programme ;

CONFIDENTIEL

- le médecin responsable du programme estime qu'il est dans votre intérêt d'arrêter le programme ; par exemple, si vous souffrez de problèmes de santé particuliers ou en cas de grossesse ;
- Cortendo a pris la décision d'interrompre le programme ;
- les autorités réglementaires ou les comités d'éthique ont décidé d'interrompre le programme.

Que se passe-t-il en cas de nouvelles informations disponibles ?

Toute nouvelle information ou découverte importante concernant le produit COR-003 ou le traitement du syndrome de Cushing vous sera communiquée.

Que se passe-t-il lorsque l'on décide de sortir du programme ?

Si vous décidez d'interrompre le programme, le médecin responsable du programme discutera avec vous de la meilleure marche à suivre. **Cortendo conservera et utilisera les données recueillies jusqu'à votre départ. Il est possible que le médecin responsable du programme découvre des informations concernant votre santé une fois votre départ du programme. Ces informations pourront alors être transmises à Cortendo, si cela a un lien avec la sécurité du médicament prévu dans le cadre de ce programme.**

Si vous décidez d'interrompre le programme pour quelque raison que ce soit, il vous sera demandé de vous rendre au centre pour une visite finale. L'objectif de cette visite est de s'assurer que vous êtes en bonne santé. On vous demandera également de continuer votre moyen de contraception pendant 2 semaines suivant la dernière dose du médicament prévu dans le cadre de ce programme.

À propos de vos données personnelles et médicales.

Il est très important que vos informations personnelles et médicales soient protégées et maintenues confidentielles. Vos données personnelles et médicales seront sécurisées conformément aux lois et réglementations en vigueur. [Pour les participants de l'État de Californie : les données médicales personnelles vous concernant pourront être revues par le Comité consultatif en charge des études cliniques de l'État de Californie.]

En signant ce formulaire de consentement éclairé, vous autorisez l'utilisation de vos informations personnelles et médicales, tel que décrit dans le présent document.

- Cortendo ou ses représentants légaux, ainsi que d'autres personnes dûment qualifiées (ex. autorités réglementaires gouvernementales ou comités d'éthique indépendants chargés de valider et de surveiller les études cliniques) seront à même d'avoir accès à vos

CONFIDENTIEL

informations personnelles (anonymes) et médicales. Ce processus vise uniquement à vérifier la bonne marche du programme.

- Seul le médecin responsable du programme et l'équipe du centre sont habilités à utiliser les informations permettant de vous identifier (comme votre nom ou votre adresse) et ce, uniquement dans le cadre de ce programme.
- Vos données personnelles recueillies au cours de ce programme seront identifiées à l'aide d'un code chiffré (ex. 1234). Ceci exclut votre nom, votre adresse ou toute autre information nominative. Seul le médecin responsable du programme et son équipe seront à même de faire le lien entre ce code chiffré et votre nom.
- Le lien entre le code chiffré et votre nom ne pourra être divulgué à des tiers. Seul le code chiffré et les données codées relatives seront communiqués à Cortendo et ses représentants légaux.
- Ces derniers sont habilités à utiliser vos informations codées uniquement dans le cadre de ce programme.

Cortendo est en droit de :

- conserver vos informations codées par voie informatisée et les analyser de manière automatisée pour obtenir des informations sur les résultats du programme. Cortendo peut demander à une tierce partie d'analyser ces résultats. Cortendo sera chargé de garantir la sécurité de vos données par cette tierce partie ;
- transmettre vos données codées aux autorités réglementaires compétentes (ex. FDA américaine), lesquelles sont chargées de valider et de surveiller la sécurité des nouveaux médicaments et produits expérimentaux ;
- transmettre vos données codées aux personnes chargées de vérifier la bonne conduite du programme (ex. comité d'éthique indépendant ; comité de protection des personnes ; autorités réglementaires) ;
- analyser vos données codées avec les résultats issus d'autres études pour en savoir davantage sur le produit COR-003 et le syndrome de Cushing. Ceci permettra d'évaluer les bénéfices et risques du produit COR-003 ou de mieux connaître la maladie ;
- publier les résultats du programme dans des revues médicales, au cours de conférences ou sur des sites Internet pour permettre leur utilisation par d'autres chercheurs. Jamais votre nom ne figurera dans aucune publication ;
- transmettre vos données codées à d'autres sociétés, organismes ou universités chargés de conduire des études, y compris des études sur la manière d'améliorer la qualité et l'efficacité des études cliniques en général.

Les données personnelles et médicales recueillies au cours de ce programme pourront être transférées, conservées et utilisées dans le pays dans lequel vous résidez ou dans un autre pays au sein duquel Cortendo ou ses collaborateurs ont des activités.

CONFIDENTIEL

Si vous décidez de retirer votre consentement nous autorisant à utiliser vos informations personnelles, vous ne serez alors plus en mesure de continuer ce programme.

Vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles.

Toute information médicale importante sera susceptible d'être divulguée par le médecin du centre s'il en va de votre sécurité au cours de votre participation à ce programme.

En cas de préjudices subis au cours de ce programme.

En cas de préjudice subi au cours de ce programme - qu'il soit directement lié au traitement prévu dans le cadre de ce programme ou aux examens/interventions associés - les dépenses encourues resteront à votre charge ou à celle de votre organisme payeur, bien que cela ne vous exclut pas de demander à être dédommagé(e) en cas de préjudice découlant d'une négligence, d'une faute ou d'une responsabilité de la part des personnes impliquées dans ce programme.

Des compensations sont-elles prévues dans le cadre de ce programme ?

Aucune indemnisation financière relative à votre participation à ce programme ne pourra avoir lieu.

Une participation à ce programme engendre-t-elle des coûts ?

Le produit prévu dans le cadre de ce programme (COR-003), ainsi que les examens/interventions associés n'entraîneront aucuns frais de votre part.

Qui contacter en cas de questions ?

La personne à contacter en cas de question sur ce programme est : **nom, adresse, e-mail, numéro de téléphone.**

La personne à contacter en cas de question sur vos droits est : **nom, adresse, e-mail, numéro de téléphone.**

La personne à contacter en cas de préjudice est : **nom, adresse, e-mail, numéro de téléphone.**

Qui contacter en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, merci de contacter la personne suivante (disponible 24 h/24) : **nom, adresse, e-mail, numéro de téléphone**

CONFIDENTIEL**Déclaration de consentement**

- Je confirme avoir lu les informations concernant le protocole COR-2015-EAP (ou un tiers me les a lues) et avoir reçu suffisamment d'informations concernant les examens et interventions associées de la part de l'équipe clinique au cours du processus de consentement relatif à ce programme.
- Je confirme avoir eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles à propos de ce programme et avoir reçu des réponses et des explications claires et précises.
- Je comprends que j'autorise, par la présente, à ce que les personnes autorisées décrites dans cette note d'information aient accès à mes données personnelles.
- Je déclare avoir compris les modalités d'utilisation de mes échantillons de sang ou d'autres tissus.
- Je déclare avoir bénéficié de suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation à ce programme.
- Je confirme avoir compris que ma participation à ce programme est un acte libre et volontaire et que je suis libre de me rétracter à tout moment, sans avoir à me justifier, ni conséquence aucune sur la qualité des soins que je suis en droit d'attendre ou mes droits légaux.
- J'accepte que mon médecin soit informé de ma participation à ce programme.

Pour les participants de l'État de Californie :

- Je confirme avoir lu ces informations, lesquelles sont disponibles en anglais, espagnol, chinois, etc. J'ai donc pu avoir accès à ces informations dans une langue que je peux lire et comprendre.
- J'autorise l'utilisation et la divulgation de mes données médicales protégées.
- OUI NON

Pour tous les participants :

- J'accepte de participer à ce programme. OUI NON

CONFIDENTIEL

J'accepte de participer à ce programme.

Signature : _____ Date : _____
Signature du/de la patient(e)

Signature : _____ Date : _____
Signature du représentant légal du/de la patient(e) (le cas échéant)

Nom : _____ Lien de parenté : _____
Nom et lien de parenté du représentant légal du/de la patient(e) (en lettres capitales)

Je confirme avoir suivi le processus de consentement éclairé conformément aux lois et réglementations en vigueur.

Nom : _____
Nom de la personne ayant suivi le processus de consentement (en lettres capitales)

Signature : _____ Date : _____
Signature de la personne ayant suivi le processus de consentement

Je confirme n'avoir aucun lien que ce soit avec le programme, avoir suivi le processus de consentement en bonne et due forme et avoir lu l'ensemble des informations relatives à ce programme. La présence d'un témoin n'est nécessaire que si le sujet/son représentant légal est dans l'incapacité de lire.

Nom : _____
Nom du témoin (en lettres capitales)

Signature : _____ Date : _____
Signature du témoin