

Programme pour Usage Compassionnel destiné aux patients atteints de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (LHON)

Formulaire d'Information au patient et de Déclaration de consentement (Adolescent / Adulte)

Invitation à participer

Cher Patient,

Santhera Pharmaceuticals (Allemagne) GmbH ("Santhera") a mis en œuvre un Programme pour Usage Compassionnel (CUP) pour les patients éligibles et désigné le Professeur Werner Spileers, ophtalmologiste, médecin en chef chez AZ Diest et professeur à l'Université catholique de Louvain, le médecin responsable, chargé de vérifier l'éligibilité des patients.

Votre médecin vous a donné cette invitation parce qu'il pense que vous remplissez les conditions pour participer au CUP et parce qu'un traitement par Raxone® (idébénone) pourrait vous être bénéfique.

Vous devriez pouvoir participer au CUP si vous le souhaitez mais avant de prendre votre décision de participer ou non, il est important que vous compreniez pourquoi ce CUP est mené et ce que cela impliquera pour vous. Ce formulaire d'Information au patient et de Déclaration de consentement vous donne des renseignements sur le CUP pour vous aider à prendre votre décision. Veuillez, s'il vous plaît, prendre le temps de le lire attentivement. Pour participer, vous devez signer la Déclaration de consentement qui se trouve à la fin de ce formulaire.

Si vous avez moins de 18 ans, vos parents ou votre responsable légal doit également signer la Déclaration de consentement avec vous pour vous autoriser à participer à ce CUP. Veuillez noter que le mot « vous » s'adresse au patient.

Important

Il se peut que ce formulaire d'Information au patient et de Déclaration de consentement contienne des informations que vous ne comprenez pas. Veuillez, s'il vous plaît, demander à votre médecin de vous expliquer chaque mot ou information que vous ne comprenez pas ou si vous souhaitez obtenir davantage de renseignements.

Qu'est-ce qu'un "Programme pour usage Compassionnel (CUP)"?

Dans un CUP, les médicaments, qui ne sont pas encore autorisés à la vente en Belgique, peuvent être mis gratuitement, à la disposition d'un groupe de patients qui, comme vous, selon l'évaluation clinique et l'opinion de votre médecin, pourraient en bénéficier. Un CUP n'est possible que si le médicament est donné à des patients atteints d'une maladie pouvant conduire à un handicap grave ou pouvant représenter une menace pour la vie et pour laquelle il n'existe pas de médicament autorisé traitant cette maladie de façon satisfaisante. Le médicament doit aussi soit être en cours d'étude dans un essai clinique, soit faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (demande de permission pour la commercialisation).

Traitement par Raxone® (idébénone)

Qu'est-ce que Raxone® (idébénone) et comment ce médicament agit-il?

La Neuropathie Optique Héritaire de Leber (LHON) est une maladie génétique qui conduit à la perte soudaine de la vision chez les jeunes adultes. LHON est un dysfonctionnement causé par des mutations du code génétique des mitochondries, qui sont des petites sous-unités situées à l'intérieur des cellules. Les mitochondries sont aussi considérées comme les "centrales à énergie" des cellules car elles transforment continuellement l'énergie contenue dans notre nourriture en énergie que la cellule peut utiliser.

Les cellules du cerveau, y compris les nerfs optiques, particulièrement demandeurs d'énergie, sont de ce fait, plus susceptibles d'être abîmés si les mitochondries ne peuvent pas produire correctement de l'énergie. Un manque de production d'énergie peut entraîner la dégénération et la mort des cellules ganglionnaires de la rétine (CGRs), qui sont les cellules nerveuses qui communiquent l'information visuelle au cerveau. La perte de ces cellules conduit par conséquent à la dégénération du nerf optique et de la vision.

En préservant le fonctionnement des mitochondries, on estime généralement que Raxone® (idébénone) peut empêcher les cellules de s'abîmer et augmenter la production d'énergie dans les nerfs optiques endommagés des patients atteints de LHON.

Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd a testé Raxone® chez des patients atteints de LHON et les résultats montrent qu'un traitement par idébénone peut améliorer la vision des patients atteints de LHON, en toute sécurité et en étant bien toléré.

Qu'attend-on de vous?

Déroulement du programme pour usage compassionnel

Une fois que vous aurez signé le Formulaire de Déclaration de Consentement, votre médecin soumettra par écrit au Médecin Responsable du programme, une demande d'autorisation pour vous inclure dans le LHON-CUP en Belgique. Pour permettre au Professeur Werner Spileers d'approuver votre participation, votre médecin lui enverra également une copie d'un document prouvant votre identité et une copie de votre Formulaire de Déclaration de Consentement signé. Le Professeur Spileers et votre médecin conserveront cette demande d'autorisation de participation ainsi que vos données personnelles pendant 10 ans.

Si vous participez au LHON-CUP en Belgique, vous aurez le droit de recevoir Raxone® lors de vos visites de routine à l'hôpital (ayant lieu au moins tous les 6 mois) jusqu'à ce qu'il soit commercialisé en Belgique (à moins que le programme ne soit arrêté pour les raisons expliquées plus loin).

Aucune visite ou examen supplémentaire ne sera demandé pour le CUP.

Votre médecin sera responsable de vous pendant que vous prendrez Raxone® dans le CUP. Il/Elle s'assurera régulièrement de votre bien-être et sera attentif aux effets secondaires possibles du médicament. Si vous subissez des effets secondaires, des maladies, des blessures ou des problèmes pendant votre traitement, veuillez s'il vous plaît, en informer votre médecin immédiatement. Il/Elle décidera s'il y a lieu de modifier votre traitement avec Raxone® et prendra les mesures nécessaires s'il s'agit d'effets secondaires. Dans le cadre de votre traitement habituel, votre médecin vous prescrira des examens de routine qui pourraient inclure des analyses de sang, des mesures du rythme cardiaque et de la fonction respiratoire. Il/Elle vous demandera si vous avez pris des médicaments (dont ceux que vous avez achetés vous-même) ou si vous avez arrêté/changé de médicaments et vous interrogera sur votre état de santé à cette période. Les examens que vous aurez à faire dépendront entièrement de ce que votre médecin jugera nécessaire.

A chaque visite vous recevrez Raxone® en quantité suffisante jusqu'à la visite suivante et vous devrez conserver ces médicaments en sécurité à température ambiante. Vous devez avaler deux comprimés, trois fois par jour pendant les repas, ce qui fait un total de 6 comprimés par jour. Chaque comprimé de Raxone® contient 150 mg d'idébénone et 6 comprimés correspondent à une dose journalière totale de 900 mg. Veuillez, s'il vous plaît, rapporter tous les comprimés non utilisés à la fin de votre participation au CUP.

Pour les besoins de la recherche, les données collectées lors de vos examens médicaux de routine peuvent être fournies à Santhera par votre médecin sans révéler votre identité. Afin de conserver le caractère personnel et confidentiel de vos données, votre médecin vous attribuera un code. Ce code sera fourni à Santhera avec vos données médicales. Seul votre médecin et le Médecin Responsable du programme conserveront une trace et sauront que votre nom correspond à ce code, donc ils seront les seuls à pouvoir relier l'information fournie à Santhera avec votre nom. Ces données doivent servir à la compréhension du calcul du rapport bénéfice/risque de l'idébénone dans le traitement de la LHON. Chaque donnée obtenue sera traitée de manière confidentielle par Santhera. D'autre part, il est possible que Santhera ou un représentant de Santhera, le comité d'éthique local ou les autorités de santé belges (AFMPS) aient besoin d'accéder directement à votre dossier médical pour faire des vérifications. Ceci sera réalisé selon la loi en vigueur en Belgique et sans violation de confidentialité.

Afin que votre médecin soit autorisé à fournir à Santhera les données issues de vos examens médicaux concernant votre diagnostic et votre traitement avec Raxone®, vous (et votre représentant légal, si besoin) devrez signer la Déclaration de consentement qui se trouve à la fin de ce formulaire.

Pendant votre participation au CUP vous devrez utiliser une méthode de contraception reconnue. Si votre partenaire tombe enceinte, veuillez s'il vous plaît en avertir votre médecin immédiatement.

Quels sont les effets secondaires possibles de Raxone®?

Quelques patients ayant participé à des essais cliniques avec idébénone se sont plaints d'effets secondaires. Il se peut qu'en prenant Raxone® vous soyez atteint de diarrhée ou de nausée. Ces effets secondaires sont généralement bénins et d'intensité modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. La possibilité d'une réaction allergique ne peut pas être écartée mais est

très rare. Raxone[®] peut aussi rendre votre urine un peu rouge mais cela n'est pas dangereux du tout.

De plus, vous pourriez subir des effets secondaires qui ne sont pas encore connus. C'est pourquoi il est important de dire à votre médecin, à chaque visite ou même entre vos visites, si vous vous sentez anormalement fatigué ou malade ou si vous ressentez quoi que ce soit qui pourrait être considéré comme un effet secondaire.

Si vous subissez un effet secondaire sérieux votre médecin doit en informer Santhera par écrit immédiatement et Santhera doit en notifier l'AFMPS.

Les comprimés contiennent de petites quantités de lactose qui est un sucre que l'on trouve dans le lait. La quantité de lactose dans les comprimés est faible et même si vous savez que vous ne digérez pas le lactose, votre corps devrait être capable de supporter les comprimés sans aucun symptôme. Cependant, le produit ne convient pas aux patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au lactose tels que la déficience à la lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose.

Pour plus d'informations, veuillez s'il vous plaît demander à votre médecin qui pourra se référer à la Brochure Investigateur (BI) de l'idébénone. Ceci est un document très complet résumant toutes les informations connues sur Raxone[®].

Alternatives de traitement

Il n'existe pas de médicament approuvé pour traiter votre état de santé.

Pendant que vous prenez Raxone[®] dans le cadre du CUP, vous n'êtes pas autorisé à prendre d'autres médicaments en cours d'investigation ni à participer à d'autres programmes d'étude impliquant la prescription d'autres médicaments en cours d'investigation.

Qu'advient-il si de nouvelles informations sont disponibles?

Santhera informera votre médecin et il/elle vous dira si des changements doivent être apportés au CUP pour protéger votre santé. Dans certains cas, il arrive que de nouvelles informations deviennent disponibles au sujet du médicament avec lequel vous allez être traité. Le cas échéant, votre médecin vous en informera et verra avec vous si vous souhaitez poursuivre le traitement. Dans ce cas, vous êtes invité à signer une nouvelle version adaptée du formulaire de consentement. Si vous décidez de mettre un terme au traitement, votre médecin veillera à ce que vous continuiez d'être traité de la meilleure façon qui soit.

Par ailleurs, votre médecin peut décider, sur la base de nouvelles informations, qu'il est dans votre intérêt d'arrêter le traitement avec Raxone[®]. Il/Elle vous en expliquera les raisons et veillera à ce que vous continuiez d'être traité de la meilleure façon qui soit.

Participation volontaire / Droit d'arrêter le traitement ?

Votre décision de suivre ce traitement est entièrement volontaire. Vous avez le droit de changer d'avis et vous êtes libre de décider d'arrêter de prendre Raxone[®] ou de retirer votre autorisation d'utiliser et de donner l'accès à vos données médicales, à n'importe quel moment. Vous aborderez cette décision avec votre médecin, sans avoir à en donner de raison et il pourra vous sortir du CUP.

Une fois votre décision prise de terminer votre participation au CUP, vous ne subirez aucun désavantage et votre traitement médical ultérieur n'en sera affecté en aucune manière.

De même, votre médecin peut mettre un terme au traitement s'il/si elle estime que c'est dans votre intérêt ou si vous ne vous conformez pas aux instructions en cours de traitement.

Que se passe-t-il au terme du LHON-CUP?

La durée du traitement dépendra de votre réponse à Raxone[®]. Vous êtes libre d'arrêter de prendre Raxone[®] quand vous voulez et votre traitement médical ultérieur n'en sera pas affecté. Vous pouvez poursuivre le traitement aussi longtemps que votre médecin estime que vous en tirez un bénéfice. Votre médecin peut arrêter votre traitement sans votre consentement, s'il le juge nécessaire. Par exemple si votre maladie s'aggrave, s'il apparaît que vous ne tolérez pas le médicament en raison d'effets secondaires graves, si vous ne vous conformez pas aux instructions relatives au traitement, si de nouvelles informations indiquent que nous ne tirez plus un bénéfice du traitement ou si, du fait de certaines circonstances, vous ne pouvez donner votre consentement de manière libre et éclairée. Il est également possible que Santhera ou l'AFMPS doivent arrêter le CUP. Dans tous les cas, vous serez informé des raisons de l'arrêt du CUP ou de la raison pour laquelle vous en êtes soustrait. Tous les efforts seront faits pour vous assurer la meilleure sécurité et la disponibilité du traitement le plus approprié à votre état de santé.

Le CUP sera de toute façon arrêté lorsque Raxone[®] sera commercialisé en Belgique.

Indemnité

Par définition, le CUP prévoit que Santhera fournisse Raxone[®] gratuitement dans le LHON-CUP tant que ce programme est autorisé par l'AFMPS et jusqu'à ce que Raxone[®] soit commercialisé. Toutes autres interventions et autres examens médicaux ainsi que les autres médicaments nécessaires ne sont pas pris en charge par Santhera et votre indemnisation continuera selon les critères habituels de remboursement.

De même, par définition le CUP prévoit que Santhera ne paye ni votre médecin ni l'hôpital pour s'occuper de ce CUP.

Evaluation d'éthique médicale

Le comité d'éthique indépendant Commissie Medische Ethiek, UZ Leuven a examiné le présent document, les objectifs et la proposition de déroulement du traitement par Raxone[®] et a émis un avis favorable pour le déroulement du LHON-CUP en Belgique.

Questions

Si vous ou vos proches avez des questions concernant le traitement, ou en cas de lésion liée au traitement avec Raxone[®], vous devez prendre contact avec votre médecin. Si vous faites appel à un service d'aide médicale urgente ou si vous devez être hospitalisé, signalez au médecin traitant que vous suivez un traitement à base de Raxone[®] (idébénone).

Ne signez pas ce formulaire de consentement avant d'avoir eu l'occasion de poser vos questions et d'obtenir une réponse satisfaisante à toutes vos questions.

FORMULAIRE DE DECLARATION DE CONSENTEMENT

Utilisation de Raxone® (idébénone) pour le traitement de patients atteints de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (LHON) dans le cadre d'un Programme pour Usage Compassionnel

Mon médecin traitant m'a proposé un traitement avec Raxone® (idébénone).

Il/Elle a expliqué le traitement de manière détaillée, de même que les effets, effets secondaires et risques potentiels connus ayant trait au médicament que je vais recevoir.

Il/Elle m'a clairement informé que je suis libre de refuser le traitement et que je peux arrêter le traitement à tout moment, sans avoir à donner de motif et sans préjudice pour mon traitement médical.

J'ai lu le document d'information au patient et j'en ai compris le contenu. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à toutes mes questions.

Je vais recevoir un exemplaire du document d'information au patient, ainsi que du présent formulaire de Déclaration de consentement éclairé.

**JE CONSENS DE MON PLEIN GRÉ À PRENDRE LE TRAITEMENT
RAXONE® (IDÉBÉNONE)
ET À PARTICIPER AU LHON-CUP EN BELGIQUE.**

Nom du patient (en majuscules)

Signature du patient

Date

Nom (en majuscules) du
Représentant légal, si besoin

Signature du représentant, si besoin

Date

Nom (en majuscules) du médecin

Signature du médecin

Date

Het gebruik van Raxone[®] (idebenone) voor de behandeling van patiënten met Lebers opticusatrofie (LHON)

Informatie voor de patiënt en toestemmingsformulier (adolescent / volwassene)

Voorstel tot deelname

Geachte patiënt,

Santhera Pharmaceuticals (Duitsland) GmbH ("Santhera") heeft een programma ontwikkeld voor het 'gebruik van idebenone in 'schrijnende gevallen' oftewel een 'compassionate use' programma (CUP). Santhera Pharmaceuticals heeft Professor Dr. Werner Spileers, Oftalmoloog, hoofddarts AZ Diest, professor aan de Katholieke Universiteit van Leuven, aangesteld als verantwoordelijke arts voor dit programma. Prof Spileers zal de selectie criteria van de patiënten voor deelname aan dit programma controleren.

Je dokter heeft je uitgenodigd hieraan deel te nemen omdat je hiervoor in aanmerking komt en omdat hij denkt dat je baat hebt bij een behandeling met Raxone[®] (idebenone).

Vooraleer je beslist of je zal deelnemen aan dit programma, is het belangrijk dat je begrijpt waarom dit programma (CUP) ontwikkeld werd en wat het inhoudt. Neem de tijd om deze informatiebrief zorgvuldig door te lezen. Deze informatiebrief en het toestemmingsformulier kunnen moeilijke woorden bevatten. Indien je iets niet begrijpt, aarzel dan niet om dit aan je dokter te vragen. Laat het ons weten als er iets niet duidelijk is of als je meer informatie wilt. Eens je weet wat dit programma inhoudt, en als je aan het programma wenst deel te nemen, zal je gevraagd worden dit formulier te ondertekenen.

Indien je jonger bent dan 18 bent, zal ook jouw ouder of wettelijke vertegenwoordiger om hun toestemming gevraagd worden en ook zij dienen dan dit formulier te ondertekenen.

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 ziekte die de gezondheid ernstig aantast, of aan een levensbedreigende ziekte en dat de ziekte niet op een bevredigende wijze kan behandeld worden met een geneesmiddel dat 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.

Behandeling met Raxone® (idebenone)

Wat is Raxone® (idebenone) en waar wordt het voor gebruikt?

Lebers erfelijke opticusatrofie (LHON) is een erfelijke (genetische) aandoening die leidt tot plotseling gezichtsverlies bij kinderen en jongvolwassenen. LHON wordt veroorzaakt door veranderingen (mutaties) in de genetische code van de mitochondriën, kleine orgaantjes die in de cellen zitten. Mitochondriën worden ook wel de “energiecentrales van de cel” genoemd, omdat zij constant energie uit ons voedsel omzetten in energie die door de cel kan worden gebruikt.

Hersencellen, waaronder de gezichtszeneuwen, vragen bijzonder veel energie en zijn daardoor extra kwetsbaar voor schade als de mitochondriën onvoldoende energie produceren. Gebrek aan energie kan leiden tot achteruitgang of zelfs celdood van de zogenaamde “retinale ganglioncellen” (RGCs), de zenuwcellen die de visuele informatie doorgeven aan de hersenen.

Raxone® (idebenone) is een geneesmiddel dat helpt om de mitochondriale functies te bewaren, om verdere schade aan de cellen te voorkomen en om de energieproductie in al aangetaste gezichtszenuwcellen te verbeteren.

Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd heeft Raxone® getest bij LHON-patiënten en de resultaten laten zien dat behandeling met idebenone het gezichtsvermogen bij LHON-patiënten kan verbeteren, dat het veilig is en dat het goed wordt verdragen.

Wat wordt van je verwacht?

Verloop van het “Compassionate Use Programma”

Nadat je het toestemmingsformulier ondertekend hebt, zal je dokter een schriftelijk verzoek indienen bij de verantwoordelijke arts voor dit programma om jouw deelname aan de LHON-CUP in België goed te keuren. Professor Dr. Werner Spileers kan je deelname enkel goedkeuren indien je dokter hem een document toestuurt met jouw identiteitsgegevens en een kopie van het door jou ondertekend toestemmingsformulier. Professor Spileers en je dokter zullen dit verzoek om je deelname goed te keuren en je persoonlijke gegevens gedurende 10 jaar bewaren.

Indien je wenst deel te nemen aan het LHON-CUP in België, dan krijg je Raxone® wanneer je op consultatie komt bij je behandelend dokter, en dit minstens elke 6 maanden tot het geneesmiddel in de handel is in België of tot het programma wordt stopgezet omwille van redenen zoals verder in dit formulier beschreven.

Er zijn geen extra bezoeken of onderzoeken gepland in het kader van dit CUP-programma.

Je dokter is verantwoordelijk voor jou en zal je nauwlettend volgen tijdens de gehele duur dat je Raxone® inneemt in het kader van het CUP. Hij/zij zal regelmatig je gezondheid onderzoeken en navragen of je eventuele bijwerkingen ondervindt van Raxone®. Je dient je dokter onmiddellijk te contacteren indien je bijwerkingen, ziekten, verwondingen of problemen ondervindt tijdens je behandeling. Hij/zij zal beslissen over je behandeling met Raxone® en de nodige stappen ondernemen in geval van bijwerkingen. Als onderdeel van je standaardbehandeling zal jouw dokter enkele routine onderzoeken uitvoeren zoals een bloedonderzoek, en je hartslag en ademhalingsfuncties meten. Jouw dokter zal je ook vragen of je andere geneesmiddelen neemt (ook deze die je zelf hebt gekocht) of van medicatie bent veranderd of medicatie hebt gestopt. Hij/zij zal je ook vragen naar je huidige gezondheid. Uiteindelijk beslist jouw dokter welke onderzoeken er nodig zullen zijn.

Tijdens elk bezoek krijg je voldoende Raxone[®] tot je volgend bezoek. Je moet de medicatie op een veilige plaats op kamertemperatuur (15°C tot 30°C) bewaren. Je dient bij elke maaltijd twee tabletten in te nemen zodat je 6 tabletten per dag inneemt. Elke Raxone[®] tablet bevat 150 mg idebenone en 6 tabletten per dag komen overeen met een totale dosis van 900 mg per dag. We verzoeken je alle ongebruikte tabletten mee terug te brengen wanneer je deelname aan het CU programma stopt.

Jouw dokter kan de routine onderzoeksgegevens voor onderzoeksdoeleinden aan Santhera overdragen zonder jouw identiteit bekend te maken. Persoonsgegevens die tijdens dit CUP worden verzameld, zullen worden vervangen door een codenummer. Alleen dat nummer zal gebruikt worden voor jouw gegevens. Alleen jouw dokter en de dokter verantwoordelijk voor dit programma weten wie de persoon achter het codenummer is. Deze gegevens maken het mogelijk de de risico-batenverhouding van Raxone[®] in de behandeling van LHON verder te kunnen beoordelen. Alle gegevens zullen worden gehanteerd met inachtneming van de Wet Bescherming Persoonsgegevens. Het is echter mogelijk dat Santhera of een medewerker van Santhera, of leden van de Commissie Medische Ethiek van het UZ Leuven of van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) inzage krijgen om de betrouwbaarheid en kwaliteit van de gegevens na te gaan. Dit zal uitsluitend gebeuren met inachtneming van de lokale wetgeving ter zake zonder de vertrouwelijkheid te schenden.

Door deze schriftelijke Toestemmingsverklaring te ondertekenen (zie laatste pagina), geef jij (en je ouder(s)/voogd, indien nodig) toestemming aan jouw dokter en Santhera toegang te hebben tot jouw gegevens, of het overdragen van gegevens zoals in deze paragraaf beschreven.

Gedurende je deelname aan het CUP, dien je een anticonceptiemethode te gebruiken. Indien je vrouwelijke partner zwanger wordt, dien je jouw dokter onmiddellijk op de hoogte te brengen.

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van Raxone[®]?

Enkele patiënten die aan klinisch onderzoek met idebenone hebben deelgenomen hebben geklaagd over bijwerkingen en het is mogelijk dat je diarree of misselijkheid ervaart bij inname van Raxone[®]. Deze bijwerkingen waren meestal licht of matig van intensiteit en de behandeling diende niet gestopt worden. Een allergische reactie kan niet worden uitgesloten, maar is zeldzaam. Raxone[®] kan ook je urine rood kleuren, dit is absoluut niet schadelijk.

Er kunnen altijd bijwerkingen optreden die tot nog toe onbekend zijn. Het is dus belangrijk dat je het bij ieder bezoek, en zelfs tussen de bezoeken in, met jouw dokter bespreekt wanneer je je slecht of ongemakkelijk of ziek voelt of iets ervaart waarvan je denkt dat het mogelijk een bijwerking kan zijn.

Indien je een ernstige bijwerking hebt, dient jouw dokter onmiddellijk Santhera te verwittigen en Santhera dient onmiddellijk de FAGG op de hoogte te brengen.

De tabletten bevatten kleine hoeveelheden lactose, een suiker dat voorkomt in melk. Deze hoeveelheden zijn zo klein dat zelfs indien je een lactose-intolerantie hebt, je lichaam in staat zou moeten zijn deze kleine hoeveelheden die in de pillen voorkomen, zonder enig probleem te verwerken. Raxone[®] is echter niet geschikt voor personen met zeldzame erfelijke vormen van lactose intolerantie zoals Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Voor bijkomende informatie kan je met je vragen steeds terecht bij de dokter die ook kan verwijzen naar een document "Idebenone Investigator Brochure (IB)" die alle beschikbare informatie over Raxone[®] samenvat.

Andere mogelijke behandelingen

Er is geen toegelaten behandeling voor jouw aandoening.

Zolang je Raxone[®] gebruikt in het kader van dit CUP is het niet toegestaan om andere experimentele medicatie te gebruiken of om deel te nemen aan een ander studieprogramma, waarin experimentele medicatie wordt voorgeschreven.

Wat gebeurt er als er nieuwe informatie beschikbaar is?

Indien dit programma (CUP) verandert ter bescherming van je gezondheid, zal Santhera jouw dokter hiervan verwittigen. Hij/zij zal je ook vertellen indien er een nieuwe of betere behandeling beschikbaar komt. Indien er nieuwe informatie beschikbaar komt over Raxone[®], dan brengt jouw dokter je hiervan op de hoogte en overlegt hij/zij met jou of je de behandeling wenst voort te zetten. Indien dit het geval is, dan vraagt jouw dokter een nieuwe, aangepaste versie van het toestemmingsformulier te ondertekenen. Als je beslist de behandeling te stoppen, dan zal jouw dokter ervoor zorgen dat je op de beste manier verder wordt behandeld.

Daarnaast is het mogelijk dat jouw dokter op basis van de nieuwe informatie bepaalt dat het in jouw belang is om jouw behandeling stop te zetten. Hij/zij zal de redenen hiervoor uitleggen en er eveneens voor zorgen dat jij op de beste manier verder wordt behandeld.

Vrijwillige toestemming / Recht om te stoppen met behandeling?

Je beslist volledig vrijwillig of je deze behandeling wilt ondergaan. Je kan ook op elk moment beslissen, zonder een reden op te geven, om te stoppen met Raxone[®] of je toestemming terugtrekken om je gezondheidsgegevens beschikbaar te stellen. Indien je niet langer aan dit programma (CUP) wilt deelnemen, vertel je dit aan jouw dokter. Hij/zij zal je deelname beëindigen.

Indien je je deelname aan het CUP stopt zul je zal hier geen nadelen van ondervinden en het zal in geen geval een invloed hebben op je verdere routine medische behandeling.

Wat gebeurt er na afloop van het LHON-CUP?

De duur van je behandeling zal afhangen van jouw respons op de behandeling. Je kan de behandeling verder zetten zolang jouw dokter meent dat jij baat hebt bij deze behandeling. Je hebt het recht om op elk moment te stoppen met Raxone[®]. Je zal hier geen nadelen van ondervinden en het zal in geen geval een invloed hebben op je verdere medische verzorging. Jouw dokter kan eveneens je deelname aan het CUP vroegtijdig stopzetten, zelfs zonder jouw instemming. Indien bijvoorbeeld blijkt dat je ziekte verergert, indien blijkt dat je het geneesmiddel niet verdraagt omwille van ernstige bijwerkingen, indien je jezelf niet aan de aanwijzingen in verband met de behandeling houdt, indien er nieuwe informatie aan het licht komt die uitwijst dat je niet langer baat heeft bij de behandeling of indien je door omstandigheden niet op een vrije en geïnformeerde manier kunt toestemmen. Het is ook mogelijk dat Santhera of de FAGG dit programma (CUP) moeten beëindigen. Je zal hoe dan ook geïnformeerd worden waarom het CUP of jouw verdere deelname wordt stopgezet. Jouw dokter zal de juiste stappen ondernemen voor jouw veiligheid en de gepaste behandeling voorschrijven.

Zodra Raxone[®] vergoed beschikbaar is op de Belgische markt, wordt het CUP stopgezet.

Vergoeding

In het kader van dit programma LHON-CUP stelt Santhera Raxone[®] gratis ter beschikking zolang dit programma goedgekeurd is door de FAGG of tot Raxone[®] beschikbaar is op de markt. Alle andere noodzakelijke ingrepen, onderzoeken en medicatie vallen onder de gewone terugbetalingscriteria en worden niet door Santhera vergoed.

Sanhera zal noch jouw arts, noch het ziekenhuis enige vergoeding betalen voor hun meewerking aan het CUP.

Medisch-Ethische Toetsing

De Commissie Medische Ethiek, UZ Leuven heeft dit document nagelezen, de doelstellingen en het voorgestelde verloop van de behandeling Raxone[®] onderzocht en het LHON-CUP programma een gunstig advies verleend.

Vragen

Hebben jij of je verwanten vragen omtrent de behandeling of in het geval van letsel als gevolg van de behandeling met Raxone[®], neem dan contact op te nemen met je dokter. Indien je dringende hulp inroept of in het ziekenhuis moet worden opgenomen, meld dan aan de behandelende dokter dat je deelneemt aan een behandeling met Raxone[®]. Onderteken dit toestemmingsformulier niet voordat je de kans hebt gehad vragen te stellen en voordat je een bevredigend antwoord op al je vragen hebt gekregen.

TOESTEMMINGSFORMULIER

Het gebruik van Raxone® (Idebenone) voor de behandeling van patiënten met Lebers opticusatrofie (LHON) in het kader van een Programma voor Schrijnende Gevallen

Mijn dokter heeft voorgesteld om mijn Lebers opticusatrofie (LHON) met Raxone® te behandelen.

Hij/zij heeft de behandeling uitvoerig uitgelegd, evenals de gekende mogelijke effecten, neveneffecten en risico's in verband met het geneesmiddel dat ik zal krijgen.

Hij/zij heeft duidelijk gemaakt dat het mij vrij staat deze behandeling te weigeren en dat ik op elk ogenblik de behandeling kan stopzetten, zonder hiervoor een reden te geven en zonder dat dit mijn medische behandeling in het gedrang zal brengen.

Ik heb de informatiebrief voor de patiënt gelezen en de inhoud ervan begrepen. Ik heb de gelegenheid gekregen alle, door mij noodzakelijk geachte vragen, te stellen en ik heb een bevredigend antwoord op mijn vragen gekregen.

Ik zal een exemplaar ontvangen van deze informatiebrief voor de patiënt en van dit geïnformeerd toestemmingsformulier.

IK AANVAARD VRIJWILLIG OM DEEL TE NEMEN AAN DEZE BEHANDELING

Naam van de patiënt in drukletters

Handtekening van de patiënt

Datum

Naam van de wettelijke vertegenwoordiger,
indien van toepassing

Handtekening van wettelijke
vertegenwoordiger van de patient

Datum

Naam van de behandelende dokter

Handtekening van de
behandelende dokter

Datum

A Compassionate Use Programme for Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

Patient Information and Declaration of Consent Form (Adolescent / Adult)

Invitation to participate

Dear Patient,

Santhera Pharmaceuticals (Germany) GmbH ("Santhera") has established a compassionate use program (CUP) for eligible patients and designated Professor Dr. Werner Spileers, Ophthalmologist, Chief Medical Officer at AZ Diest, and professor at Catholic University of Leuven, as Responsible Doctor for the Programme, in charge of checking patients' eligibility.

Your doctor has given you this invitation because he/she believes that you are eligible to participate in this CUP and would benefit from treatment with Raxone[®] (idebenone).

You may wish to participate in this CUP but before you decide whether or not to do so, it is important that you understand why this CUP is being offered and what participation will involve. This Patient Information and Consent Form provide you with information about the CUP to help you to decide. Please take time to read these pages carefully. You must sign the Declaration of Consent at the end of this form.

If you are under 18 years, your parents or legal guardian must sign the Declaration of Consent with you to allow you to participate in this CUP. Please note that the word "you" addresses the patient.

Important

This Patient Information and Declaration of Consent Form may contain information that you do not understand. Please ask your doctor to explain any words or information that you do not understand or if you would like additional information.

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

Within a CUP, medical products which are currently not approved for sale in Belgium may be placed, free of charge, at the disposal of a group of patients like you who, according to the clinical evaluation and opinion of your doctor, could benefit from treatment with it. A CUP is only possible if the medication is provided to patients who are suffering from a disease, which would lead to serious disability or is life-threatening and which cannot be satisfactorily treated with an authorised medicinal product. The medication must also either be in clinical trials or the subject of a marketing authorization application (application for permission to provide commercially).

Treatment with Raxone® (idebenone)

What is Raxone® (idebenone) and what is it used for?

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a genetic disease that leads to sudden vision loss during young adult life. LHON is a disorder caused by mutations in the genetic code of the mitochondria, which are small subunits that reside within the cell. Mitochondria are also known as the "powerhouses of the cell" as they constantly convert energy locked in our food into energy that the cell can use.

Brain cells, including the optic nerves, which are particularly energy-demanding, are therefore, more prone to damage if the mitochondria are not able to produce energy properly. A lack of energy production can lead to degeneration and death of retinal ganglion cells (RGCs), which are the nerve cells that communicate visual information to the brain. Loss of these cells leads to subsequent degeneration of the optic nerve and visual loss.

Raxone® (idebenone) is a drug that is thought to preserve mitochondrial function and it is believed that Raxone® can prevent cell damage and increase the production of energy within impaired optic nerve in LHON patients.

Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd has tested Raxone® in LHON patients and the results indicate that idebenone treatment can improve vision in patients with LHON, being safe and well tolerated.

What is expected from you?

Course of the compassionate use program

Once you have signed the Consent Form, your doctor will submit in writing to the Responsible Doctor of the Programme a request for authorisation to enrol you in the LHON-CUP in Belgium. To allow Professor Werner Spileers to approve your participation, your doctor will also send him a copy of a document proving your identity and a copy of your signed Consent Form. Professor Spileers and your doctor will keep this authorisation request for participation and your personal data for 10 years.

If you take part in the LHON-CUP in Belgium, you will be allowed to receive Raxone® at your usual hospital visits (occurring every 6 months at least) until it becomes available commercially in Belgium (unless the CUP is stopped for the reasons described below).

Neither additional visits, nor additional specific assessments will be required for the CUP.

Your doctor will be responsible for you while you are taking Raxone® within the CUP. He/she will assess your wellbeing regularly and will pay attention to possible side-effects of the drug. If you experience any side-effects, illnesses, injuries or problems during the course of your treatment, please inform your doctor immediately. He/she will take a decision with regards to your treatment with Raxone® as well as whether to take any action in case of side effects. As part of your standard treatment, your doctor will also carry out some routine assessments which might include blood testing, heart rate, respiratory function. He/she will ask you if you have taken any

medication (also those bought yourself) or stopped/changed medication and about your current health status. Ultimately it is your doctor's decision which assessments he/she deems necessary.

At every visit you will receive enough Raxone[®] to last until the next visit, which you should store in a secure place at room temperature. You have to swallow two tablets, three times a day with meals, for a total of 6 tablets per day. Each Raxone[®] tablet contains 150 mg of idebenone and 6 tablets correspond to a total dose of 900 mg per day. Please return all unused tablets when your participation in the CUP ends.

For research purposes the data collected at the routine medical assessments can be provided to Santhera by your doctor without disclosing your identity. In order to keep your data private and confidential your doctor will assign you a code. This code will be given to Santhera with your medical data. Only your doctor and the Doctor Responsible for the Program will keep a record and will know that your name corresponds to this specific code, so only the 2 of them can link the information provided to Santhera to your name. The data should support the understanding of the risk/benefit assessment of the Raxone[®] treatment in LHON. Any data received will be treated as confidential by Santhera. However, there is a possibility that Santhera or a representative of Santhera, an ethics committee or the Belgian Health Authorities (FAMPH) needs to gain direct access to your medical records for data verification purposes. This will all be done according to local laws without violating confidentiality.

For your doctor to be allowed to provide your medical assessment data regarding diagnosis and treatment with Raxone[®] to Santhera, you (and your guardian, if needed) will be asked to sign the Declaration of Consent at the end of this form.

During your participation in the CUP you should use an accepted method of birth control. In case your female partner does become pregnant, please inform your doctor immediately.

What are the possible side effects of Raxone[®]?

A few patients in clinical trials with idebenone have complained about side effects, and it is possible that you might experience diarrhoea or nausea when you take Raxone[®]. These side effects were usually mild or moderate in severity and did not lead to stopping treatment. An allergic reaction cannot be ruled out but is very rare. Raxone[®] may also make your urine turn red. However, this is not in any way harmful.

In addition you might experience previously unknown side effects. So it is important that you tell your doctor at every visit or even between visits if you feel unusually weak or ill or about anything you feel might be a side effect.

Your doctor has to notify Santhera immediately and Santhera has to inform FAMPH if you experience any serious side effects.

The tablets contain small amounts of lactose that is a sugar found in milk. The amount of lactose in the pills is small and even if you have been known to not digest lactose, your body should be able to handle the pills without any symptoms. However, the product is not suitable for subjects with rare hereditary problems of lactose intolerance, such as the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

For additional information, please ask your doctor who can refer to a comprehensive document called “the Idebenone Investigator Brochure (IB)” summarizing the information known on Raxone[®].

Alternative treatment possibilities

There is no approved medication to treat your condition.

While you are taking Raxone[®] within the CUP, you are not allowed to use any other investigational medicinal product or participate in any other study program where another investigational medicinal product is prescribed.

What happens in case new information becomes available?

Santhera will inform your doctor and he/she will talk to you if changes need to be made to the CUP to protect your health. He/she will also tell you if he/she learns about new or better treatment. He/she will also tell you about any new information that may change whether you want to stay in the CUP. If this is the case, your doctor will confirm with you that you wish to continue the treatment with Raxone[®]. In this case you are invited to sign a new adapted version of this Patient Information and Declaration of Consent Form. If you decide to terminate the treatment, your doctor will make sure that you continue to receive the best care.

It is also possible, on the basis of new information, that your doctor decides that it is in your interest to stop the treatment with Raxone[®]. He/she will provide you with the reasons for stopping your treatment and will make sure that you continue to receive the best care.

Voluntary participation / Right to stop the treatment?

Your decision to follow this treatment is entirely voluntary. You may change your mind and decide to stop taking Raxone[®] or take back your authorisation to use and disclose your health information at any time. If you want to stop participating in the CUP, you may tell your doctor at any time without having to give any reason, and he/she can remove you from the programme.

Once you have stopped your participation in the CUP, you will not experience any disadvantages and there will be no difference to your routine medical treatment.

What happens at the end of the LHON-CUP?

Your continued participation in the CUP will depend on your response to the treatment. You can continue the treatment as long as your doctor deems it is of benefit to you. You have the right to stop taking Raxone[®] at any time. You will not experience any disadvantages and there will be no difference to your routine medical treatment. Your doctor can also terminate your participation in the CUP without your consent, if he deems it necessary. For example if your disease worsens, if it appears that you do not tolerate the medication due to severe side effects, if you do not

comply with the treatment instructions, if new information indicates that you do not benefit from the treatment any longer or if, due to any circumstances, you cannot give your consent in a free and informed manner. It is also possible that Santhera or FAMPH have to stop the CUP. In any case, you will be informed of the reason for stopping the CUP or for taking you out of it. All efforts will be made to ensure your safety and provide the treatment most appropriate for you.

In any case the CUP will be stopped when Raxone[®] becomes commercially available in Belgium.

Indemnification

As per the nature of CUP Santhera provides Raxone[®] in LHON-CUP in Belgium free of charge as long as this program is authorised by the FAMPH and until Raxone[®] is available on the market.

All other interventions and all other medical examinations as well as all other necessary medications are not covered by Santhera and indemnification will continue to be in accordance with the usual reimbursement criteria.

Also as per the nature of CUP, Santhera is not giving money to your doctor or to the hospital for this CUP.

Medical Ethics evaluation

The independent ethics committee Commissie Medische Ethiek, UZ Leuven has reviewed this document, the objectives and the proposed course of treatment with Raxone[®] and have provided favorable opinion for the conduct of the LHON-CUP in Belgium.

Questions

If you or your relatives have any questions regarding the treatment, or in case of injury related to the treatment with Raxone[®], you must contact your doctor. If you call a medical emergency service or if you have to be hospitalised, you should inform the doctor who takes care of you there that you are taking Raxone[®].

Do not sign this Declaration of Consent Form before you have had the opportunity to ask questions and to obtain a satisfactory answer to all your questions.

DECLARATION OF CONSENT FORM

Raxone[®] (idebenone) use to treat patients suffering from Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) in the framework of a Compassionate Use Programme

My doctor is suggesting treating my Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) with Raxone[®].

He/she explained the treatment in detail, as well as side-effects and known potential risks regarding the treatment I will receive.

He/she clearly informed me that I'm free to refuse the treatment and that I can stop the treatment anytime, without giving a reason and without any damage for my medical care.

I've read the information document and I understood the content. I had the opportunity to ask all questions that I found useful and I obtained a satisfactory reply to all my questions.

I will get a copy of the Patient Information document form as well as a copy of the present Declaration of Consent form document.

I AGREE OF MY OWN FREE WILL TO BE TREATED BY RAXONE[®] (IDEBENONE) AND TO PARTICIPATE TO THE LHON-CUP IN BELGIUM.

Name of patient (in capitals)

Signature of patient

Date

Name (in capitals) of
guardian, if required

Signature of guardian, if required

Date

Name (in capitals) of CUP doctor

Signature of CUP doctor

Date