

**INFORMATIEBLAD VOOR DE PATIËNT/TOESTEMMINGSFORMULIER
(VOLWASSEN PATIËNT OF OUDER/VOOGD/WETTELIJK VERTEGENWOORDIGER VAN MINDERJARIGE
PATIËNT)**

**TITEL: "COMPASSIONATE USE"-PROGRAMMA MET GIVOSIRAN VOOR PATIËNTEN
MET ACUTE HEPATISCHE PORFYRIE (AHP)
(het Programma)**

NAAM BEDRIJF: Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam,
Nederland

BEHANDELEND ARTS:

ADRES:

**TELEFOONNUMMER(S)
GERELATEERD AAN HET PROGRAMMA:**

**Opmerking: Als u dit document leest om te beslissen of uw kind mag meedoen aan dit programma,
verwijzen de woorden "u" en "uw" naar uw kind.**

Inleiding

Uw behandelend arts heeft het advies gegeven dat u meedoet aan een "compassionate use"-programma waarbij u een onderzoeksmiddel krijgt dat givosiran (ALN-AS1) heet.

"Compassionate use" maakt een geneesmiddel beschikbaar dat nog niet commercieel beschikbaar is voor behandeling van een patiënt met een ernstige of levensbedreigende ziekte die geen vergelijkbare of bevredigende alternatieve behandelingsopties heeft.

Givosiran is een behandeling met als doel het verbeteren van symptomen bij patiënten met Acute Hepatische Porfyrie (AHP). AHP omvat acute intermitterende porfyrie (AIP), Porphyria Variegata (PV), Hereditaire Coproporfyrie (HCP), en Porfyrie door ALAD-deficiëntie (ADP).

In dit document wordt verteld over dit programma en het omvat informatie over:

- wat u kunt verwachten als u meedoet aan het programma, en
- de mogelijke risico's en voordelen van dit programma.

Neem de tijd om dit document zorgvuldig te lezen en voel u vrij om erover te praten met uw mantelzorg, partner, familieleden, huisarts of anderen. Een mantelzorg is een persoon die u helpt met de activiteiten van het dagelijkse leven. De informatie die u in dit toestemmingsformulier gegeven wordt om tot een besluit te komen is vertrouwelijk, en door dit document te ondertekenen, stemt u ermee in om de details van het programma niet te delen met iemand anders dan naaste familie of vrienden of anderen die u nodig heeft om te helpen tot een besluit te komen. Uw behandelend arts zal de informatie in dit document in detail met u bespreken. Stel uw behandelend arts of de programmamedewerkers vragen als er iets niet duidelijk is.

Als u ervoor kiest om mee te doen aan dit compassionate use programma, vragen wij u dit informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen. U krijgt een ondertekend en gedateerd exemplaar van dit hele toestemmingsformulier.

Zelfs als u ervoor kiest om mee te doen aan het programma en het toestemmingsformulier ondertekent, staat het u nog steeds vrij om u op eender welk moment uit het onderzoek terug te trekken zonder hiervoor een reden te hoeven geven, en dit zal geen invloed hebben op uw toekomstige medische zorg.

1. Doel van dit programma

Uw arts heeft gevraagd om givosiran aan u beschikbaar te stellen via het compassionate use programma zodat hij/zij u givosiran kan geven onder zijn/haar zorg en toezicht. Uw arts heeft dit gedaan omdat hij/zij van mening is dat behandeling met givosiran goed voor u kan zijn.

Op 02 maart 2020 werd Givlaari (givosiran) goedgekeurd door de Europese Commissie voor de behandeling van acute hepatische porfyrie (AHP) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. Givosiran is op dit ogenblik niet commercieel beschikbaar in België.

Givosiran is een onderzoeksmiddel, wat betekent dat het nog niet is goedgekeurd door de gezondheidsautoriteiten, waaronder het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) voor de behandeling van AHP.

AHP is een zeldzame ziekte veroorzaakt door een genetisch defect in een enzym (biologische "werkers" in het lichaam) dat een rol speelt bij de productie van een stofje in uw lever dat heem heet. Uw lichaam heeft heem nodig om zuurstof te kunnen gebruiken en om uw lever goed te laten functioneren. Vanwege het genetische defect hebben mensen met AHP grotere hoeveelheden PBG (porfobilinogeen) en ALA (delta-aminolevulinezuur) (stoffen die heem maken) en dit veroorzaakt schade aan zenuwcellen en kan aanvallen veroorzaken en symptomen tussen de aanvallen door. Sommige mensen ervaren regelmatige aanvallen van ernstige buikpijn of rugpijn, misselijkheid, braken, diarree, spierzwakte, mentale veranderingen, aanvallen en in sommige gevallen verlamming.

Er wordt gedacht dat givosiran werkt doordat het de hoeveelheid van het enzym in de lever dat de hoeveelheid PBG en ALA controleert, vermindert. Givosiran is een ribonucleïnezuur (RNA) dat de potentie heeft om de hoeveelheden van dit enzym in uw lever te verlagen. Dit betekent dat de lever mogelijk minder PBG en ALA aanmaakt, en dit kan mensen met AHP helpen door de schade aan de zenuwcellen te verminderen en de totale symptomen die ze mogelijk ervaren te verbeteren.

In België komen ongeveer 10 patiënten mogelijk in aanmerking voor deelname aan dit compassionate use programma.

Als u besluit om mee te doen, zal uw arts een aantal onderzoeken uitvoeren om te controleren of dit programma bij u past. Deze worden later beschreven.

2. Procedures van het programma

Na het geven van schriftelijke toestemming, ondergaat u tijdens het programma bepaalde tests, onderzoeken en procedures. We willen die programmatests en -procedures graag aan u uitleggen:

- Medische voorgeschiedenis: Er worden u vragen gesteld over eventuele huidige of eerdere ziekten en medicatie die u gebruikt, en ook informatie over uw leeftijd en geslacht.
- Bloedstalen: Tijdens het programma worden bloedstalen afgenomen. Het afgenomen bloed wordt getest op de volgende soorten dingen:
 - Als u een vrouw bent en u kunt zwanger worden, wordt er bloed of urine afgenomen voor zwangerschapstests tijdens uw eerste bezoek.

- Routine tests om het functioneren van uw lever, nieren, bloed en andere lichaamssystemen te controleren.
- Er kan u gevraagd worden om aanvullende bloedstalen af te staan bij de instelling van het programma, voorafgaand aan een doseringsbezoek, om toezicht te houden op uw leverfunctie. Als uw leverfunctie abnormaal blijkt, kunnen met uw bloedstaal tests worden uitgevoerd voor volledige virus en auto-immuun hepatitis A, B, C, D, E, Epstein-Barr-virus, herpes simplex virus, enz). Als uit uw bloedtest blijkt dat u hepatitis heeft, wordt dit gemeld bij de juiste autoriteiten volgens de wetten van uw land. Het is mogelijk dat uw identiteit onthult moet worden omdat dit een besmettelijke ziekte is.
- Tijdens de behandeling met dit medicijn kan er bij bloedonderzoek een stijging van het homocysteïne (een aminozuur) gezien worden, vergeleken met uw homocysteïnespiegels voor de behandeling. Uw arts zal uw homocysteïnespiegels voor en tijdens de behandeling controleren. Als uw homocysteïnespiegel verhoogd is kan uw arts u aanraden om een vitamine B6 supplement in te nemen.

De totale hoeveelheid bloed die bij u wordt afgenomen tijdens een enkel bezoek zal tussen de 10 ml en de 36 ml zijn (tussen ongeveer 2 theelepels en ongeveer 7 theelepels).

- Urinstaal: Tijdens het programma worden urinestalen verzameld die gebruikt kunnen worden voor:
 - Routine tests om het functioneren van uw nieren te controleren.
 - Tests om te controleren op PBG, ALA en andere stoffen (biomarkers) in uw urine die gerelateerd zijn aan AHP of leverziekte.
 - Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, om te controleren of u zwanger bent.

Als een testresultaat niet normaal is, kan uw behandelend arts u vragen een aanvullende bloed- of urinstaal af te staan om het resultaat te controleren.

- Beoordeling van uw gezondheid en medicatie: U vragen stellen over eventuele veranderingen in uw gezondheid en medicatie die u gebruikt.
- Dosering van medicatie: U ontvangt givosiran elke maand in 1-2 injecties onder de huid in de buik, bovenarmen of dijen.

Uw verantwoordelijkheden in dit programma.

Als u besluit om mee te doen aan dit programma, is het belangrijk dat u instemt om:

- Naar uw programmabezoeken te gaan. Als u een niet naar een programmabezoek kunt gaan, neem dan zodra u dit weet contact op met uw behandelend arts of een programmamedewerker om een nieuw bezoek te plannen.
- Geen veranderingen aan te brengen in uw medicatieschema of -dosis zonder dit eerst met uw behandelend arts te bespreken.
- Niet te starten met nieuwe medicatieregimes tijdens het programma, inclusief regimes bestaande uit vitamines of kruidenmiddelen, zonder dit eerst met uw behandelend arts te bespreken.
- Geen topische steroïden te gebruiken nabij de injectieplaats(en) van het programmagenesmiddel, tenzij dit medisch wordt voorgeschreven door uw behandelend arts.

- Alle vragen van uw behandelend arts of programmamedewerkers naar waarheid te beantwoorden wanneer u wordt gevraagd naar eventuele veranderingen in uw gezondheid, bezoeken aan andere artsen of ziekenhuisopnames, of veranderingen in uw medicatie, inclusief voorgeschreven medicatie, vrij verkrijgbare medicatie, kruidenmiddelen, vitamines en mineralen. Dit is voor uw veiligheid. Bepaalde geneesmiddelen en kruiden-/alternatieve middelen kunnen de manier waarop het programmageneesmiddel in uw lichaam werkt beïnvloeden.
- Uw arts te informeren over alle eventuele nieuwe medische problemen, als medische problemen erger worden of over eventuele bijwerkingen die u ervaart.
- Acceptabele anticonceptiemethoden te gebruiken zoals beschreven in het deel over zwangerschap hieronder, als u een vrouw bent die zwanger kan worden.

3. Mogelijke risico's en ongemakken

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Ernstige allergische reacties (soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende verschijnselen van een ernstige allergische reactie (anafylactische reactie). De injectie moet dan worden gestopt en mogelijk moet u andere geneesmiddelen gebruiken om de reactie onder controle te houden:

- zwelling – voornamelijk de lippen, tong of keel, waardoor het moeilijk is om te slikken of te ademen
- ademhalingsproblemen of piepende ademhaling
- duizeligheid of flauwvallen
- huiduitslag, netelroos
- jeuk

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Misselijkheid
- Roodheid, pijn, jeuk of zwelling op de plaats van de injectie (reactie op de injectieplaats)
- Huiduitslag, waaronder een rode, jeukende of droge huid, eczeem of galbulten
- Vermoeidheid
- Bloedonderzoeken tonen verhoogde transaminasewaarden; dit zijn leverenzymen (een teken van mogelijke leverontsteking)
- Bloedonderzoeken tonen een stijging van de creatiniewaarde, een stof die door uw nieren uit uw lichaam wordt verwijderd, of een afname van de glomerulaire filtratiesnelheid (tekenen van mogelijke nierproblemen)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Een soort allergische reactie (overgevoeligheid) met verschijnselen zoals netelroos, urticaria, opgezwollen ogen, mond of gezicht, moeite met ademen, jeuk.
- Bloedonderzoek laat een verhoging van homocysteïne (een aminozuur) zien

Zijn er risico's bij het gebruik van givosiran in combinatie met andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast givosiran nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Wanneer u bepaalde geneesmiddelen gebruikt, kan dit geneesmiddel ervoor zorgen dat het effect hiervan langer duurt of toeneemt, of dat de bijwerkingen ervan veranderen.

Kan givosiran schadelijk zijn voor een ongeboren baby of bij borstvoeding van een baby?

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Onderzoeken met dieren suggereren dat dit geneesmiddel kan overgaan in de moedermelk. Als u borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts bepaalt dan of borstvoeding of de behandeling met dit middel moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van behandeling voor u in overweging moeten worden genomen.

4. Mogelijke voordelen

Het is mogelijk dat u een afname ervaart in het aantal of de ernst van aanvallen of een afname in pijn, maar dit wordt niet gegarandeerd. Mogelijk heeft u geen enkel voordeel van deelname aan dit programma.

5. Alternatieve behandelingen

Het staat u vrij om deelname aan dit programma te weigeren, zonder boete of verlies van voordelen waarop u anders recht zou hebben.

Als u besluit niet mee te doen aan dit programma of wanneer de programmabehandeling is gestopt, wilt u mogelijk nadenken over andere behandelingen voor uw AHP en uw behandelend arts kan met u praten over deze andere behandelingen en de risico's en voordelen daarvan. Andere behandelingen zijn mogelijk:

- standaard medicatie zoals Normosang
- andere experimentele behandelingen
- andere klinische studies

6. Kosten

U hoeft niet te betalen voor givosiran omdat het gratis wordt aangeboden door Alnylam Pharmaceuticals Inc. U bent zelf verantwoordelijk voor de kosten voor reis en verblijf.

7. Compensatie voor letsel

Als u letsel heeft door dit programma, neem dan meteen contact op met uw behandelend arts, hij/zij zal zorgen voor behandeling.

Alnylam zal de redelijke kosten dekken voor letsel gerelateerd aan het programma, naast wat door uw zorgverzekering wordt vergoed, onder de volgende voorwaarden en in overeenstemming met de lokale wetgeving:

- Als u medische zorg heeft ontvangen en de instructies heeft opgevolgd,
- Als het letsel gerelateerd is aan het geneesmiddel of aan procedures van het programma (niet standaard medische zorg), en indien dergelijke procedures juist zijn uitgevoerd,
- Als het letsel niet het resultaat is van de natuurlijke loop van een ziekte die bestond voorafgaand aan de juiste toediening van het medicijn.

Als u letsel heeft door het programma, heeft Alnylam een verzekering afgesloten voor dit doel.

Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, geeft u geen van uw rechten op.

8. Vertrouwelijkheid en gegevensbescherming

8.1 Uw identiteit en uw medische informatie worden vertrouwelijk gehouden en worden verzameld en verwerkt in overeenstemming met de van toepassing zijnde regels voor gegevensbescherming en de informatie die als onderdeel van het programma aan u is gegeven en uitgelegd.

Het programmacentrum zal uw persoonsgegevens verzamelen. Persoonsgegevens betekent uw naam, initialen, adres, geslacht, leeftijd/geboortedatum, gezondheidsinformatie, biologische stalen (de persoonsgegevens).

Om uw identiteit vertrouwelijk te houden, wordt uw direct identificeerbare informatie vervangen door een unieke code (gecodeerde informatie genoemd) voordat het naar Alnylam wordt verstuurd. De gecodeerde informatie aan u verbinden is alleen mogelijk met een lijst die apart wordt bewaard door het programmacentrum. Op deze manier is het onwaarschijnlijk dat u geïdentificeerd zult worden.

Indien nodig kan uw behandelend arts contact opnemen met uw huisarts om meer medische informatie in te winnen. Hij/zij kan uw gezondheidsinformatie bekijken op de nationale patiëntendatabase, indien dit door de plaatselijke wet is toegestaan.

8.2 Wie heeft er toegang tot uw persoonsgegevens?

De persoonsgegevens die tijdens dit programma worden verzameld, worden bewaard in uw medisch dossier. De gecodeerde informatie wordt ingevoerd in de beveiligde elektronische systemen van Alnylam. Bedrijven die samenwerken met Alnylam of namens Alnylam kunnen deze systemen bedienen.

Er kan ook een samenvatting van de resultaten worden gepubliceerd bij conferenties of in tijdschriften. Als de resultaten van het programma worden gepresenteerd aan het publiek, wordt u niet bij naam genoemd. Sommige autoriteiten kunnen vragen dat Alnylam gegevens over het programma onthult voor redenen van transparantie. De gedeelde gegevens zullen u echter niet identificeren.

Uw persoonsgegevens worden veilig bewaard en worden alleen beschikbaar gesteld aan de hieronder genoemde mensen, om te helpen bij het uitvoeren en het toezicht houden op het programma en om de van toepassing zijnde wetten en regels na te leven:

- De arts en de belangrijkste medewerkers betrokken bij het programma,

- Alnylam en de belangrijkste medewerkers van Alnylam, bedrijven van de Alnylam bedrijvengroep of de vertegenwoordigers van Alnylam zoals Clinical Research Organizations (CRO's) die betrokken zijn bij het programma
- Een nieuwe rechtspersoon die in de toekomst Alnylam of delen van het bedrijf Alnylam verkrijgt,
- Beoordelingscommissie die de ethiek van het programma controleert
- Gezondheidsautoriteiten of andere autoriteiten, zoals het Europees Geneesmiddelenbureau, het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De hierboven genoemde mensen kunnen de persoonsgegevens die als onderdeel van dit programma zijn verzameld, gebruiken om te controleren dat het programma juist is en op de juiste manier wordt uitgevoerd.

Uw gegevens kunnen buiten uw land worden verstuurd naar een land dat mogelijk niet het zelfde niveau van bescherming van persoonsgegevens heeft. In dit geval is Alnylam verantwoordelijk voor het beschermen van uw persoonsgegevens en heeft een speciaal contract opgesteld om ervoor te zorgen dat uw persoonsgegevens nog steeds beschermd worden. Meer gegevens zijn te verkrijgen door contact op te nemen de Functionaris voor Gegevensbescherming van Alnylam.

Andere bedrijven die samenwerken met Alnylam zullen de vertrouwelijkheid van uw persoonsgegevens ook beschermen.

8.3 Hoe worden uw persoonsgegevens gebruikt?

Uw persoonsgegevens worden onderzocht om te zien of het geneesmiddel veilig is. Ze worden samen met de persoonsgegevens van alle ander proefpersonen in dit programma onderzocht om meer te weten te komen over de effecten van het geneesmiddel. Ze kunnen ook samen met gegevens uit andere studies onderzocht worden. Dit wordt gedaan om de veiligheid van het programmageneesmiddel te analyseren en beter te begrijpen.

8.4 Wat zijn uw specifieke rechten betreffende uw persoonsgegevens?

a. Correctie of andere klachten

U heeft het recht om uw persoonsgegevens in te zien (inclusief het gratis ontvangen van een kopie) en vragen om aanpassingen als ze niet correct zijn. U heeft het recht om te vragen om verwijdering van uw persoonsgegevens. Het recht op verwijdering is echter beperkt door voorschriften die nodig zijn om de integriteit van het programma te waarborgen en de volledigheid en archivering van documentatie.

Als u vragen heeft over het verzamelen en gebruiken van informatie over u, kunt u die stellen aan uw arts. U dient hem/haar ook te informeren als u rechten wilt uitoefenen betreffende deze informatie.

b. Bewaarperiode

Uw persoonsgegevens zullen ten minste 10 jaar na afloop van het programma bewaard worden of gedurende de periode vereist volgens de plaatselijke voorschriften.

8.5 Deelname aan het programma bespreken

Het staat u vrij uw deelname aan het programma te bespreken met familie, vrienden en de programma-artsen. Spreek met uw arts over welke informatie over het programma u mag delen.

9. Nieuwe informatie

Tijdens het programma kan er nieuwe informatie beschikbaar komen over de risico's en voordelen. Uw behandelend arts zal met u praten over alle belangrijke nieuwe informatie die bekend wordt in de loop van het programma die van invloed kan zijn op uw bereidheid om deel te blijven nemen aan het programma. Deze nieuwe informatie kan ook betekenen dat u niet meer kunt meedoen aan dit programma. In alle gevallen wordt u alle beschikbare zorg geboden die u nodig heeft en/of die nodig is voor uw medische aandoening.

10. Deelname stopzetten/Intrekken van toestemming

Deelname aan het programma stopzetten

U mag op elk moment stoppen met het programma.

Als u uw deelname aan het programma wilt stopzetten, dient u de behandelend arts hier schriftelijk, of op enige andere wijze die plaatselijk vereist is, van op de hoogte brengen. De persoonsgegevens die al verzameld zijn tijdens de geschiktheidsbeoordeling van het programma, worden nog steeds gebruikt in combinatie met de gegevens die verzameld zijn over andere patiënten in het programma, volgens dit informatie- en toestemmingsformulier en de van toepassing zijnde wetgeving.

Naast stoppen met deelname aan het programma, kunt u besluiten uw toestemming in te trekken zoals hieronder uitgelegd.

Intrekken van toestemming voor het verzamelen en gebruiken van persoonsgegevens

U kunt ervoor kiezen om uw toestemming in te trekken door uw behandelend arts hier op elk gewenst moment schriftelijk, of op enige andere wijze die plaatselijk vereist is, van op de hoogte te brengen. Dit betekent dat u wilt stoppen met deelname aan het programma en alle verdere verzameling van uw persoonsgegevens.

Alnylam zal uw programma-informatie bewaren en gebruiken (inclusief gegevens uit de analyse van uw tijdens de geschiktheidsbeoordeling van het programma verzamelde stalen) volgens de van toepassing zijnde wetgeving.

Dit wordt gedaan om de geldigheid van het programma te waarborgen, de effecten van de programmabehandeling vast te stellen en om te zorgen voor de volledigheid van de programmadocumentatie.

11. Voortijdig einde van het programma of de programmabehandeling

De behandelend arts, Alnylam of regelgevend agentschap mag u ook op elk moment, zonder uw toestemming, uit het programma halen om de volgende redenen:

- Als u zich niet houdt aan de instructies van de behandelend arts

- Als we erachter komen dat u niet aan het programma mag meedoen
- Als het programma om eender welke reden wordt stopgezet door Alnylam
- Als het programma door de regelgevende instanties wordt stopgezet
- Als het programma schadelijk wordt voor uw gezondheid
- Als givosiran in uw land is goedgekeurd voor commercieel gebruik

12. Einde van het programma

Geschikte, meewerkende patiënten kunnen givosiran ontvangen in dit programma totdat het geneesmiddel commercieel beschikbaar is in uw land of totdat Alnylam het programma stopzet (indien de laatste eerder is). Alnylam kan het programma op elk moment en om elke reden stopzetten, ook wanneer het geneesmiddel wettelijk wordt goedgekeurd en commercieel beschikbaar wordt, of als het geneesmiddel niet wettelijk wordt goedgekeurd.

In het geval dat het programma wordt beëindigd omdat givosiran wettelijk wordt goedgekeurd, kan Alnylam, onder bepaalde omstandigheden, besluiten het geneesmiddel gratis te verstrekken na deze goedkeuringsdatum, terwijl dekking door de ziektekostenverzekering wordt bevestigd voor een goedgekeurde patiënt die ervoor kiest om over te stappen van het programma naar commerciële behandeling. Alnylam behoudt zich het recht voor om het programma op elk moment te beëindigen.

13. Met wie neem in contact op voor meer informatie?

Contactpersonen in geval van nood en voor vragen over het programma

Neem als u vragen heeft over dit programma, de procedures, risico's en voordelen of alternatieve behandelingen, of in geval van nood contact op met de programmamedewerkers genoemd in de contactgegevens op de eerste pagina van dit formulier.

Als u niet wilt spreken met uw behandelend arts of de medewerkers, als u zorgen of klachten heeft over het programma, of om vragen te stellen over uw rechten als patiënt in dit programma, kunt u contact opnemen met:

Ethische commissie
 Universitaire Ziekenhuizen K.U.L.
 Herestraat 49, 3000 Leuven
 Telefoonnummer: +32 16 34 86 00
 E-mail: ec@uzleuven.be

Contactpersoon voor vragen over uw rechten betreffende gegevensbescherming

De beheerder van uw persoonsgegevens is Alnylam.

U kunt op elk gewenst moment contact opnemen met de Functionaris voor Gegevensbescherming van Alnylam, Arianna Sekeri. Als u vragen heeft over dit informatie- en toestemmingsformulier of over de verzameling, verwerking of gebruik van uw persoonsgegevens zoals hierboven beschreven, kan er contact met haar worden opgenomen via EUdataprivacy@alnylam.com

Weet daarnaast ook dat uw arts u mogelijk kan helpen met eventuele vragen over privacy.

U kunt ook op elk gewenst moment een klacht indienen bij de relevante autoriteiten voor gegevensbescherming.

Informatie- en toestemmingsformulier

TITEL: "COMPASSIONATE USE"-PROGRAMMA MET GIVOSIRAN VOOR PATIËNTEN MET ACUTE HEPATISCHE PORFYRIE (AHP)

Onderteken dit formulier ALLEEN als alle volgende stellingen waar zijn:

- Ik heb de informatie in dit document gelezen (of iemand heeft het mij voorgelezen). Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken over het doel en de procedures, de mogelijke risico's en voordelen van het programma, en de andere behandelingen die beschikbaar zijn voor mijn gezondheidsprobleem.
- Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.
- Ik heb vrijwillig besloten mee te doen aan dit compassionate use programma. Ik begrijp dat ik een ondertekend en gedateerd exemplaar van dit document krijg.
- Ik begrijp dat mijn persoonsgegevens worden verzameld, bewaard en gebruikt zoals uitgelegd in het informatieformulier, en zoals apart beschreven in de verklaring over gegevensbescherming.

Het staat mij vrij om op elk gewenst moment te stoppen met mijn deelname aan dit programma, om elke reden, en mijn keuze om te stoppen met deelname zal geen gevolgen hebben voor mijn toekomstige medische zorg. Ik stem ermee in om de instructies van de behandelend arts op te volgen en zal het de arts meteen vertellen als mijn gezondheid verandert.

Door het ondertekenen van dit document geef ik geen rechten op.

TOESTEMMING (Volwassen patiënt)

Naam van patiënt in hoofdletters

Handtekening van patiënt

*Datum van
 handtekening*

OF TOESTEMMING (ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt)

*Naam van minderjarige patiënt in hoofdletters Leeftijd (jaren)
 (jonger dan 18 jaar)*

*Naam van ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt
 (graag in hoofdletters)*

*Datum van
 Handtekening*

Handtekening van ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt

Relatie van de hierboven genoemde persoon tot de minderjarige persoon waaruit autoriteit blijkt om te dienen als wettelijke vertegenwoordiger van de minderjarige patiënt:

*Handtekening van onpartijdige getuige
 (indien van toepassing)*

*Datum van
 handtekening*

Toestemming voor het verwerken van uw persoonsgegevens

Ik ben mij ervan bewust dat persoonsgegevens, in het bijzonder medische bevindingen, over mij worden geregistreerd, bewaard en beoordeeld als onderdeel van dit compassionate use programma. Het gebruik van mijn gegevens zal in overeenstemming zijn met wettelijke bepalingen en zal ervan uitgaan dat het volgende informatie- en toestemmingsformulier vrijwillig is ondertekend voorafgaand aan deelname aan het programma. In andere woorden, ik kan niet meedoen aan het programma tenzij ik het volgende informatie- en toestemmingsformulier heb ondertekend.

1. Ik verklaar dat ik ermee instem dat persoonsgegevens over mij, in het bijzonder gegevens betreffende de veiligheid van mijn gezondheid, op papier en ook op elektronische gegevensmedia worden geregistreerd en gedocumenteerd in het centrum. Voor zover nodig mogen de geregistreerde gegevens in geanonimiseerde (versleutelde) vorm worden doorgestuurd:
 - a) naar Alnylam Pharmaceuticals, Inc. of een door Alnylam Pharmaceuticals aangewezen locatie voor wetenschappelijke beoordeling,
 - b) in het geval van een aanvraag voor autorisatie: naar de aanvrager en de verantwoordelijke bevoegde instantie (bijv. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).
 - c) in het geval van bijwerkingen: naar Alnylam Pharmaceuticals, Inc., derde partijen die werken namens Alnylam Pharmaceuticals, de verantwoordelijke Ethische Commissie en de verantwoordelijke hogere federale autoriteit (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten). alsook door die laatstgenoemde naar de Europese Database.
2. Daarnaast verklaar ik dat ik ermee instem dat zowel geautoriseerde medewerkers aangesteld door Alnylam Pharmaceuticals die gebonden zijn aan vertrouwelijkheid en de verantwoordelijke toezichthoudende instanties, toegang krijgen tot mijn gegevens die door de behandeld arts zijn ingevuld, in het bijzonder tot gegevens over mijn gezondheidsveiligheid, voor zover dit nodig is om toezicht te houden op het juist uitvoeren van het programma. Voor dit doel vrijwaar ik de behandelend arts van de geheimhoudingsplicht.
3. Het is aan mij uitgelegd dat ik mijn deelname aan het compassionate use programma op elk gewenst moment mag stopzetten. Toestemming voor het registreren en verwerken van mijn persoonlijke veiligheidsgegevens kan echter niet worden ingetrokken. Ik weet dat in het geval van een dergelijke intrekking van toestemming voor deelname

aan het programma, de veiligheidsgegevens die tot op dat moment zijn opgeslagen, kunnen worden gebruikt voor zover nodig om

- a) vast te stellen wat de bijwerkingen zijn van het geneesmiddel dat wordt onderzocht;
- b) te verzekeren dat mijn interesses die beschermd dienen te worden niet negatief worden beïnvloed;
- c) te voldoen aan de vereisten voor het indienen van volledige documentatie voor goedkeuring.

4. Ik verklaar dat ik ermee instem dat mijn veiligheidsgegevens, na voltooiing of stopzetting van het programma, ten minste 10 jaar worden bewaard. Mijn persoonlijke veiligheidsgegevens worden daarna vernietigd voor zover dit niet indruist tegen wettelijke, regelgevende of contractuele bewaarperiodes.

5. Ik ben geïnformeerd over de volgende wettelijke bepaling: In het geval dat ik mijn toestemming intrek voor deelname aan het programma, dienen alle plaatsen die mijn persoonsgegevens hebben opgeslagen, in het bijzonder gegevens over gezondheidsveiligheid, meteen te controleren in hoeverre de opgeslagen gegevens nog steeds nodig zijn voor de doelstellingen beschreven onder 3 a) tot c).

Gegevens die niet langer nodig zijn, dienen te worden verwijderd.

6. Ik stem ermee in dat de gezondheidsgegevens kunnen worden geregistreerd of worden ingezien door andere artsen die mij behandelen, voor zover dit nodig is voor het juist uitvoeren en toezicht houden op het programma. Voor dit doel vrijwaar ik deze artsen van de geheimhoudingsplicht.

7. Ik stem ermee in dat mijn huisarts

.....(Naam)

wordt geïnformeerd over mijn deelname aan het programma:

- JA NEE Niet van toepassing, ik heb GEEN huisarts

Door dit formulier te ondertekenen, geeft u toestemming voor het gebruik en/of onthullen van uw beschermde gezondheidsinformatie zoals hierboven beschreven.

TOESTEMMING (Volwassen patiënt)

Naam van patiënt in hoofdletters

Handtekening van patiënt

Datum van handtekening

OF TOESTEMMING (ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt)

*Naam van minderjarige patiënt in hoofdletters Leeftijd (jaren)
 (jonger dan 18 jaar)*

*Naam van ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt
 (graag in hoofdletters)*

<i>Handtekening van ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt</i>	<i>Datum van Handtekening</i>
--	-------------------------------

<i>Aanvullende naam van ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt (graag in hoofdletters)</i>	<i>Datum van Handtekening</i>
--	-------------------------------

Handtekening van ouder/voogd/wettelijk vertegenwoordiger van minderjarige patiënt

Relatie van de hierboven genoemde persoon tot de minderjarige persoon waaruit autoriteit blijkt om te dienen als wettelijke vertegenwoordiger van de minderjarige patiënt:

<i>Handtekening van onpartijdige getuige (indien van toepassing)</i>	<i>Datum van handtekening</i>
--	-------------------------------

Ik, de ondergetekende, programmamedewerker, bevestig dat ik mondeling de nodige informatie over het programma heb verstrekt, dat ik alle aanvullende vragen heb beantwoord en dat ik geen druk heb uitgeoefend op de patiënt om deel te nemen aan het programma.

Ik verklaar dat ik volledig in overeenstemming heb gehandeld met de ethische principes beschreven in de GCP-richtlijnen en andere nationale en internationale toepasselijke wetgeving.

De patiënt krijgt een door beide partijen ondertekend exemplaar van dit informatie- en toestemmingsformulier voor de patiënt.

Naam in hoofdletters van persoon die toestemming heeft uitgelegd

Handtekening van persoon die toestemming heeft verkregen

Datum van handtekening

**INFORMATIE- EN INSTEMMINGSFORMULIER VOOR DE DEELNEMER
Voor minderjarigen van 12 tot en met 17 jaar**

**TITEL: "COMPASSIONATE USE"-PROGRAMMA MET GIVOSIRAN VOOR
PATIËNTEN MET ACUTE HEPATISCHE PORFYRIE (AHP)**

NAAM BEDRIJF: Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP
Amsterdam, Nederland

BEHANDELEND ARTS:

ADRES:

**TELEFOONNUMMER(S)
GERELATEERD AAN HET PROGRAMMA :**

WAAROM BEN JE HIER?

Jouw arts heeft het advies gegeven dat je meedoet aan een "compassionate use"-programma waarbij je een onderzoeksmiddel krijgt dat givosiran (ALN-AS1) heet, dat goedgekeurd werd maar momenteel nog niet commercieel beschikbaar is in België.

Voordat je besluit of je wilt meedoen, is het belangrijk dat je het programma begrijp en wat meedoen voor jou betekent. Lees dit informatieformulier dus zorgvuldig door en praat met je ouders/voogd, verzorger, familieleden, vrienden, arts en verpleegkundigen en stel alle vragen die je hebt. Een *verzorger* is een persoon die jou helpt met de dingen die je in het gewone leven doet.

Je arts zal de informatie in dit document in detail met je bespreken. Vraag je arts om alles uit te leggen dat je niet begrijpt.

Als je ervoor kiest om mee te doen aan dit programma, vertel je arts en je ouders/voogd dan dat je instemt met deelname aan het programma. Je kunt ook het

Instemmingsformulier onderaan dit informatieformulier ondertekenen, maar dit is niet verplicht. Je ouders of voogd moeten ook een specifiek goedkeuringsformulier lezen en ondertekenen.

Als je ouders/voogd het goed vinden dat je meedoet aan het programma, maar jij zelf weigert om mee te doen, word je niet ingeschreven in het programma. En je wordt je niet ingeschreven in het programma als je ouders/voogd het niet goed vinden dat je meedoet, zelfs wanneer je dit zelf wel wilt.

Je krijgt een ondertekend en gedateerd exemplaar van dit hele informatie- en instemmingsformulier. Bewaar deze voor het geval je het later nog eens wilt nalezen.

WAAROM WORDT DIT PROGRAMMA UITGEVOERD?

"Compassionate use"-programma's zijn een manier waarop onderzoeksmiddelen beschikbaar worden gemaakt om patiënten te behandelen met ernstige ziekten, die niet mee kunnen doen aan een lopend klinisch onderzoek of voor wie de behandelingsmogelijkheden beperkt zijn.

Givosiran wordt ontwikkeld door Alylam Pharmaceuticals, Inc., een geneesmiddelenbedrijf. Op 02 maart 2020 werd Givosiran goedgekeurd voor marketing in de EU voor de behandeling van acute hepatische porfyrie (AHP) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder, maar het is op dit ogenblik nog niet commercieel beschikbaar in België.

Acute hepatische porfyrie (AHP) is een zeldzame ziekte die in een familie wordt doorgegeven en die letsel veroorzaakt aan zenuwcellen en aanvallen kan veroorzaken. Sommige mensen hebben verschillende porfyrie-aanvallen zoals ernstige buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, spierzwakte, verwarring, aanvallen en in sommige gevallen verlamming (wat betekent dat mensen hun armen en/of benen niet kunnen bewegen).

WAAROM BEN IK UITGENODIGD OM MEE TE DOEN?

Jouw arts heeft het advies gegeven dat je meedoet aan het programma omdat je AHP hebt. In België zullen ongeveer 10 jonge mensen en volwassenen meedoen aan het programma.

Je hoeft niet mee te doen en mag altijd van gedachten veranderen. Als je besluit om niet mee te doen of om te stoppen met deelname, verandert dit niets aan de zorg die je krijgt of de relatie met je arts.

WAT ZAL ER MET JOU GAAN GEBEUREN?

Het programma duurt totdat: (a) Givosiran commercieel beschikbaar is in jouw land, of (b) het geneesmiddelbedrijf het programma stopzet, wat op eender welk moment kan zijn. Als je 'ja' zegt tegen meedoen aan dit programma, vragen we je dit instemmingsformulier te ondertekenen. Daarna worden tests gedaan om je bloed, urine, nieren en andere delen van je lichaam te controleren om te zien of je kun meedoen aan dit programma en of dit programma geschikt is voor jou is. We kunnen je ook vragen om urinestalen te verzamelen

Wanneer je arts heeft besloten dat dit programma goed voor jou is en als jij besloten hebt om mee te doen, krijg je de givosiran eenmaal per maand als injectie onder de huid in je buik, arm of been, totdat Givosiran commercieel beschikbaar is of totdat Alylam het programma stopzet.

WAT ZAL ER VAN JOU GEVRAAGD WORDEN?

Je wordt gevraagd om elke maand naar de praktijk van de arts te komen.

Tijdens deze bezoeken worden een aantal van of alle handelingen hieronder uitgevoerd:

- Er worden je vragen gesteld over eventuele huidige of eerdere gezondheidsproblemen en medicatie die je gebruikt, en ook over je leeftijd en geslacht.
- Je bloed wordt gecontroleerd. Er wordt met een kleine naald bloed afgenomen uit je arm. Als je ouders/voogd denken dat het nodig is, kan er wat crème op je arm gesmeerd worden om de huid gevoelloos te maken, zodat de prik geen pijn doet.
 - Als je een meisje bent en je kunt zwanger worden, worden er zwangerschapstests op urine of bloed gedaan tijdens je eerste bezoek
- Je urine wordt gecontroleerd.

Als je op enig moment tijdens het programma een porfyrie-aanval hebt, willen graag dat je, indien mogelijk, naar de programma-arts gaat voor behandeling en zorg. Ga anders naar je gebruikelijke of dichtstbijzijnde lokale behandelingscentrum voor behandeling en informeer de programmamedewerkers hierover. Tijdens het programma zal de programma-arts je vragen om instructies op te volgen over de programmabezoeken en je medicatie. Die instructies worden aan jou en aan je ouders/voogd gegeven.

WELK ANDER GENEESMIDDEL KAN IK IN PLAATS HIERVAN GEBRUIKEN?

Er zijn andere geneesmiddelen die je kunt gebruiken voor je AHP. Je kunt er ook voor kiezen om mee te doen aan andere programma's zoals deze. Je moet met je arts en je ouders/voogd praten voordat je kiest of je wilt meedoen aan dit programma.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE RISICO'S EN ONGEMAKKEN DIE JOU KUNNEN OVERKOMEN ALS JE MEEDOET AAN HET PROGRAMMA?

Givosiran kan je mogelijk ziek laten voelen. Als dit gebeurt, wordt dat een 'bijwerking' genoemd.

Givosiran kan je mogelijk op een manier beïnvloeden die nog niet eerder is gezien. Je wordt nauwlettend in de gaten gehouden om ervoor te zorgen dat je veilig bent. Daarom moet je het aan je ouders/voogd of de arts vertellen als je op enig moment ziek voelt.

Op basis van andere studies waarbij givosiran werd gebruikt, weten we dat bepaalde bijwerkingen kunnen voorkomen. De kans bestaat dat bepaalde resultaten van lever- en nierbloedtesten slechter worden, of er is een verhoogde waarde van een bepaald type aminozuur in uw bloed. We hebben niet gezien dat deze veranderingen problemen veroorzaken, maar we zullen deze bloedtesten controleren om hier goed op te letten. Als de bloedtesten inderdaad slechtere resultaten krijgen, moet je mogelijk naar het ziekenhuis komen om je arts te bezoeken of meer bloedtesten te laten doen.

De kans bestaat dat de huid op je buik, arm of been waar givosiran is geïnjecteerd, rood wordt, gaat jeuken of pijn doet. De arts zal controleren of je een huidreactie hebt.

Het is ook mogelijk dat je een allergische reactie krijgt nadat je givosiran hebt gekregen. Een allergische reactie kan bestaan uit jeuk, opzwellen van de lippen, tong of keel, huiduitslag andere symptomen die soms heel ernstig kunnen zijn. De programmamedewerkers zullen je een tijdje nadat je givosiran hebt gekregen controleren zodat ze je meteen kunnen behandelen als dit gebeurt.

Andere bijwerkingen bestaan uit:

- Misselijkheid
- Huiduitslag bestaande uit rode, jeukende of droge huid, eczeem of netelroos
- Zich vermoeid voelen
- Hypersensitiviteit, een lichter type van allergische reactie dan de ernstige allergische reacties die hierboven werden vermeld, die symptomen kunnen hebben zoals uitslag, jeuk, zwelling of netelroos

De kans bestaat dat givosiran de manier kan veranderen waarop andere geneesmiddelen die je gebruikt in je lichaam werken. Het is belangrijk dat je jouw ouders/voogd en je arts vertelt welke geneesmiddelen je gebruikt en of je deze tijdens het programma verandert.

Je kunt bijwerkingen krijgen van de testen in het programma:

- Je kunt wat ongemak ervaren wanneer we je bloeddruk meten met een strakke band om de arm.
- Het kan een beetje pijn doen wanneer een naald in je arm wordt geprikt om bloed af te nemen.

Je kunt andere bijwerkingen voelen die hierboven niet genoemd worden.

Je moet het vertellen aan je ouders/voogd en de behandelend arts als je je ziek voelt of last hebt van bijwerkingen.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE VOORDELEN VAN MEEDOEN AAN HET PROGRAMMA?

We kunnen niet beloven dat dit programma je zal helpen, maar de informatie die wij verzamelen kan helpen om mensen met AHP in de toekomst te kunnen behandelen met betere geneesmiddelen.

WAT GEBEURT ER ALS HET PROGRAMMA WORDT STOPGEZET?

Het programma stopt als givosiran commercieel beschikbaar wordt in jouw land of op eender welk moment dat Alnylam besluit om het programma stop te zetten. Je arts zal voor je blijven zorgen, net zoals ze deden voordat je meedeed aan het programma. Als Alnylam van plan is het programma stop te zetten omdat givosiran wordt goedgekeurd, kunnen ze besluiten het geneesmiddel gratis te verstrekken na deze goedkeuringsdatum om te voorkomen dat de behandeling voor jou niet beschikbaar is terwijl bevestigd wordt of de ziektekostenverzekering de kosten van het geneesmiddel dekt. In elk geval mag Alnylam het programma op eender welk moment stopzetten.

WAT GEBEURT ER ALS ER NIEUWE INFORMATIE BEKEND WORDT OVER HET GENEESMIDDEL?

Soms worden er tijdens onderzoek nieuwe dingen ontdekt over het onderzoeksmiddel. Je arts zal je hier alles over vertellen als dit gebeurt. Samen met jou en met je ouders/voogd zal je arts beslissen wat voor jou het beste is om te doen, wat kan zijn om gewoon verder te gaan zoals voorheen of om te stoppen met deelname en weer je gebruikelijke behandeling te hervatten.

ZAL IEMAND ANDERS WETEN DAT IK MEEDOE?

De programmamedewerkers en Alnylam (samen met personen of bedrijven die Alnylam helpen), en ook overheidsinstanties die toezicht houden op geneesmiddelbedrijven, kunnen jouw informatie zien om te controleren of alles juist wordt gedaan. Al deze mensen gaan ermee akkoord om de informatie over jou veilig en beschermd te houden (bijvoorbeeld achter slot). De programmamedewerkers delen alleen informatie waar jouw

naam en adres niet op staat. Dit betekent dat naast deze mensen, niemand weet dat jij meedoet aan dit programma. Als je instemt zal je huisarts, als dat een andere arts is dan je behandeld arts, verteld worden dat je hebt besloten om mee te doen met dit programma.

WAT GEBEURD ER ALS IK NIET MEER WIL MEEDOEN MET HET PROGRAMMA?

Je mag op elk moment stoppen met het programma. Je hoeft hier geen reden voor te geven.

Als je op enig moment besluit dat je niet meer wilt meedoen aan het programma, vertel het dan gewoon aan je ouders/voogd, je **arts** of een van de verpleegkundigen. Ze zullen niet boos op je worden. Je **arts** zal je helpen beslissen welk geneesmiddel het beste is om daarna te gebruiken.

WIE ORGANISEERT EN FINANCIERT HET PROGRAMMA?

Alnylam Pharmaceuticals, Inc., een geneesmiddelbedrijf in de Verenigde Staten, heeft givosiran ontwikkeld en organiseert het programma. Dit betekent dat Alnylam Pharmaceuticals, Inc. givosiran gratis verstrekt in dit programma.

WAT DOE IK ALS IK VRAGEN HEB OF ALS IK ME ZORGEN MAAK?

Als je je zorgen maakt of ergens ongerust over bent dat te maken heeft met het programma of het onderzoeksmiddel dat je krijgt, moet je dit zo snel mogelijk aan je ouders/voogd en je **arts** vertellen. Ze zullen ervoor zorgen dat al je vragen worden beantwoord en dat je OK bent.

Je kunt altijd vragen stellen, nu of later. Als je vragen hebt over je behandeling, kunnen jij of je ouders/voogd de arts of een van de verpleegkundigen bellen op het nummer dat op pagina 1 staat vermeld.

INSTEMMINGSFORMULIER

Je krijgt een ondertekend en gedateerd exemplaar van dit document.

Omcirkel je antwoorden op de vragen hieronder:

Heeft iemand het programma aan je uitgelegd?

JA / NEE

Alnylam Pharmaceuticals Inc
Instemmingsformulier België, Versie 2.0, 07 mei 2021

Begrijp je waar dit programma over gaat en wat er gaat gebeuren als je meedoet? **JA / NEE**

Heb je alles gevraagd wat je wilde vragen? **JA / NEE**

Zijn je vragen beantwoord op een manier die je hebt begrepen? **JA / NEE**

Begrijp je dat het OK is om op elk gewenst moment te stoppen? **JA / NEE**

Wil je meedoen aan dit programma? **JA / NEE**

Als een of meerdere van de vragen hierboven beantwoord zijn met '**NEE**' of als je niet wilt meedoen, onderteken dit formulier dan niet.

Als alle vragen hierboven beantwoord zijn met '**JA**' en je wilt meedoen, dan mag je dit formulier ondertekenen.

Datum	Naam van deelnemer in hoofdletters	Handtekening van deelnemer
_____	_____	_____

Alnylam Pharmaceuticals Inc
Instemmingsformulier België, Versie 2.0, 07 mei 2021

Als je een van de volgende vragen beantwoord met '**NEE**', kun je nog steeds meedoen aan het programma:

Vind je het goed dat wij je huisarts vertellen dat je meedoet aan dit programma?

JA / NEE

**Niet van
toepassing (je hebt
geen huisarts)**

Datum

Naam van deelnemer in hoofdletters

Handtekening van deelnemer

Datum

Naam van programma-arts in
hoofdletters

Handtekening van
programma-arts

**FICHE D'INFORMATIONS PATIENT/FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ
(PATIENT ADULTE OU PARENT/TUTEUR/REPRÉSENTANT LÉGAL D'UN PATIENT MINEUR)**

**TITRE : PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL DU GIVOSIRAN POUR LES
PATIENTS ATTEINTS DE PORPHYRIE HÉPATIQUE AIGUË (PHA)
(le Programme)**

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP
Amsterdam, Pays-Bas

MÉDECIN TRAITANT :

ADRESSE :

**PROGRAMME LIÉ
NUMÉRO(S) DE TÉLÉPHONE :**

Veillez noter que si vous lisez ce document pour décider si votre enfant peut participer à ce programme, les termes "vous" et "votre" font référence à votre enfant.

Introduction

Votre médecin traitant vous a recommandé de suivre un programme d'usage compassionnel dans lequel vous recevrez le givosiran (ALN-AS1).

L'usage compassionnel met à disposition un médicament pas encore disponible sur le marché, afin de traiter un patient atteint d'une maladie grave ou présentant un danger de mort imminente, qui ne dispose d'aucune alternative comparable ou satisfaisante de traitement.

Le givosiran est un traitement visant à atténuer les symptômes chez les patients atteints de porphyrie hépatique aiguë (PHA). La PHA inclut la porphyrie aiguë intermittente (PAI), la porphyrie variegata (PV), la coproporphorie héréditaire (CH), la porphobilinogène synthase (ALAD) et la déficience en ALA déshydratase (ADP).

Ce document vous apporte des informations concernant le programme et comprend des informations relatives à :

- ce à quoi vous pouvez vous attendre si vous participez au programme et
- les éventuels risques et avantages de ce programme.

Merci de bien vouloir prendre le temps de lire de document attentivement et n'hésitez pas à en parler à votre aide-soignant, partenaire, à vos proches, à votre médecin traitant ou autres. Un aide-soignant est une personne qui vous aide dans vos activités quotidiennes. Les informations qui vous sont fournies dans ce formulaire de consentement afin de vous aider à prendre votre décision sont confidentielles, et en signant ce document, vous convenez de ne pas partager les détails du programme avec qui que ce soit, exception faite de votre famille ou amis proches, ou autres personnes dont vous avez besoin pour vous aider à prendre votre décision. Votre médecin traitant vous expliquera en détails les informations présentées dans ce document. Merci de demander à votre médecin traitant ou au personnel du programme de vous expliquer tout point flou.

Si vous décidez de participer à ce programme d'usage compassionnel, il vous sera demandé de signer le présent formulaire de consentement éclairé. Vous recevrez une copie signée et datée de l'ensemble de ce formulaire de consentement.

Même si vous décidez de participer au programme et que vous signez le formulaire de consentement, vous êtes libre de vous retirer à tout moment, sans avoir à vous justifier, et cela n'aura aucune incidence sur vos soins médicaux à venir.

1. Objectif de ce programme

Votre médecin a demandé à ce que le givosiran soit mis à votre disposition à travers le programme d'usage compassionnel afin qu'il/elle puisse vous fournir du givosiran sous son autorité et supervision. Votre médecin a entrepris cette démarche parce qu'il/elle pense qu'un traitement au givosiran pourrait vous être bénéfique.

Le 2 mars 2020, Givlaari (givosiran) a été approuvé par la Commission Européenne pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Le givosiran n'est actuellement pas sur le marché en Belgique.

La PHA est une maladie rare causée par une défaillance génétique dans une enzyme ("ouvriers" biologiques du corps) qui joue un rôle dans la production d'une substance appelée "hème" dans votre foie. L'hème est important pour que votre corps utilise l'oxygène et que votre foie fonctionne correctement. En raison de cette défaillance génétique, les personnes atteintes de PHA présentent des quantités plus élevées de porphobilinogène (PBG) et d'acide delta-aminolévulinique (ALA) (substances qui fabriquent l'hème), ce qui entraîne un endommagement des cellules nerveuses et peut être à l'origine de crises et de symptômes entre les crises. Certaines personnes souffrent de crises fréquentes ou de douleurs sévères au ventre et au dos, de nausées, de vomissements, de diarrhées, de faiblesses musculaires, d'instabilité mentale, de crises d'épilepsie, et dans certains cas, de paralysies.

Le givosiran a été conçu pour réduire la quantité de l'enzyme qui régule le PBG et l'ALA fabriqués dans le foie. Le givosiran est un acide ribonucléique (ARN) qui a le potentiel de réduire les niveaux de cette enzyme dans votre foie. Cela signifie que le foie pourrait produire moins de PBG et d'ALA, ce qui pourrait aider les personnes atteintes de PHA en réduisant les dommages aux cellules nerveuses et en améliorant les symptômes généraux dont ils pourraient souffrir.

Environ 10 patients atteints de PHA pourraient répondre aux conditions de participation à ce programme d'usage compassionnel en Belgique.

Si vous décidez de participer, votre médecin réalisera quelques tests pour vérifier si le programme est adapté à votre cas. Ceux-ci seront décrits ultérieurement.

2. Procédures de programme

Après avoir fourni un consentement informé écrit, vous serez soumis à certains tests, examens et procédures pendant le programme. Nous aimerions vous expliquer les tests du programme et procédures :

- Antécédents médicaux : Vous devrez répondre à des questions concernant tout problème de santé antérieur ou actuel, les médicaments que vous prenez, et donner des informations relatives à votre âge et votre sexe.
- Échantillons sanguins : des échantillons sanguins seront prélevés pendant le programme. Le sang prélevé sera testé pour vérifier ce type d'éléments :

- Si vous êtes une fille et pouvez tomber enceinte, du sang ou de l'urine seront prélevés au cours de la première visite pour déterminer si vous êtes enceinte.
- Des tests de routine pour vérifier le fonctionnement de votre foie, de vos reins, de votre sang et autres systèmes corporels. Il pourra vous être demandé de fournir des échantillons sanguins supplémentaires, à l'institution du programme, avant une visite au cours de laquelle sera administré le médicament pour vérifier le fonctionnement de votre foie. Si votre test de fonctionnement du foie est anormal, votre échantillon sanguin pourrait comprendre un test complet de dépistage de l'hépatite auto-immune virale (sérologies pour hépatites A, B, C, D, E, virus d'Epstein-Barr, infections par le virus herpès simplex, etc). Si votre test sanguin révèle que vous êtes atteint(e) d'hépatite, cela sera rapporté aux autorités compétentes, comme prévu par les lois de votre pays. Votre identité devra peut-être être communiquée étant donné qu'il s'agit d'une maladie contagieuse.
- Pendant le traitement avec ce médicament, les analyses de sang peuvent montrer une augmentation de l'homocystéine (un acide aminé) par rapport à votre taux d'homocystéine avant le traitement. Votre médecin vérifiera votre taux d'homocystéine avant et pendant le traitement. Si votre taux d'homocystéine est élevé, votre médecin peut vous recommander de prendre un supplément de vitamine B6.

La quantité totale de sang qui sera prélevée pendant une seule visite sera comprise entre 10 mL et 36 mL (soit environ 2 et 7 cuillères à café).

- Échantillon d'urine : les échantillons d'urine seront prélevés pendant le programme et pourraient être utilisés pour :
 - Des tests de routine pour vérifier le fonctionnement de vos reins.
 - Des tests pour vérifier le PBG, l'ALA et autres substances (biomarqueurs) dans votre urine liés à la PHA ou à la maladie du foie.
 - Si vous êtes une femme et pouvez tomber enceinte, pour vérifier si vous n'êtes pas enceinte.

Si un résultat de test n'est pas normal, votre médecin traitant pourrait vous demander d'apporter un échantillon sanguin ou d'urine supplémentaire pour vérifier le résultat.

- Vérification de votre santé et médicaments : Vous poserez des questions relatives à tout changement dans votre santé et relatives à tout médicament que vous prendriez.
- Posologie du médicament : Vous recevrez du givosiran chaque mois en 1-2 injections sous la peau du ventre, du haut des bras ou des cuisses.

Vos responsabilités pour ce programme

Si vous décidez de participer à ce programme, il est important que vous conveniez de :

- Vous rendre aux visites du programme. Si vous n'êtes pas en mesure de vous rendre à une visite du programme, merci de bien vouloir contacter votre médecin traitant ou le personnel du programme au plus vite afin de planifier une nouvelle visite.
- Ne pas apporter de changements à votre calendrier d'analgésiques ou posologie sans en avoir préalablement discuté avec votre médecin traitant.

- Ne pas commencer de nouveaux régimes médicamenteux pendant le programme, y compris vitamines ou plantes médicinales, sans en avoir préalablement discuté avec votre médecin traitant.
- Ne pas utiliser de stéroïdes topiques près du(des) site(s) d'injection du médicament du programme, à moins qu'il s'agisse d'une indication médicale de votre médecin traitant.
- Répondre honnêtement à toute question de votre médecin traitant ou du personnel du programme au sujet de tout changement de votre état de santé, de visites à d'autres médecins ou d'admissions en hôpital, de changements médicamenteux, y compris concernant des médicaments prescrits, médicaments sans ordonnance, remèdes à base de plantes médicinales, vitamines et minéraux. Et ce pour votre sécurité. Certains médicaments et remèdes à base de plantes médicinales/alternatifs peuvent affecter le fonctionnement du médicament du programme dans votre corps.
- Informer votre médecin de tout nouveau problème médical, de toute détérioration de problèmes médicaux ou de tout effet négatif.
- Utiliser des moyens de contraception acceptables comme défini dans la section grossesse ci-dessous si vous êtes une femme et pouvez tomber enceinte.

3. Risques et inconforts possible

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Réactions allergiques sévères (peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des signes suivants de réaction allergique sévère (réaction anaphylactique) – l'injection devra être interrompue et vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour contrôler la réaction :

- gonflement – principalement des lèvres, de la langue ou de la gorge, entraînant des difficultés pour avaler ou pour respirer ;
- problèmes respiratoires ou respiration sifflante ;
- étourdissements ou évanouissements ;
- éruption cutanée, urticaire ;
- démangeaisons.

Autres effets indésirables

Avertissez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Nausées
- Rougeur, douleur, démangeaisons ou gonflement au site d'injection (réaction au site d'injection)
- Éruptions cutanées notamment des rougeurs, des démangeaisons ou une sécheresse de la peau, de l'eczéma ou de l'urticaire
- Sensation de fatigue
- Des analyses de sang montrant une augmentation des enzymes du foie (le signe d'une éventuelle inflammation du foie)
- Des analyses de sang montrant une augmentation de la créatinine, une substance éliminée de votre organisme par les reins, ou une diminution du débit de filtration glomérulaire (le signe d'éventuels troubles rénaux).

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Type de réaction allergique (hypersensibilité) – avec symptômes tels que : urticaire, éruption cutanée, gonflement des yeux, de la bouche ou du visage, difficultés pour respirer, démangeaisons.
- Analyse de sang montrant une augmentation de l'homocystéine

La prise du givosiran associée à d'autres médicaments présente-elle des risques ?

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En cas d'utilisation de certains médicaments, ce médicament peut prolonger ou augmenter leurs effets ou modifier leurs effets indésirables.

Le givosiran peut-il être dangereux pour le futur bébé ou le bébé allaité ?

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Allaitement

Les expérimentations réalisées sur des animaux suggèrent que ce médicament peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous aidera alors à décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par givosiran en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour vous.

4. Avantages potentiels

Le nombre ou la gravité de vos crises, ou votre douleur, pourraient baisser, mais cela n'est pas garanti. Il se peut que la participation à ce programme ne vous apporte aucun avantage.

5. Alternatives au traitement

Vous êtes libre de décliner la participation à ce programme sans pénalité ou perte d'avantages auxquels vous auriez normalement droit.

Si vous décidez de ne pas participer à ce programme ou que le traitement du programme est arrêté, il peut être judicieux d'envisager d'autres traitements pour votre PHA. Votre médecin traitant peut vous parler de ces traitements et de leurs risques et avantages. Voici des exemples de traitements alternatifs :

- médicaments standards tels que le Normosang
- autres traitements expérimentaux
- autres études de recherche clinique

6. Coûts

Vous n'aurez pas à payer pour le givosiran étant donné qu'il est fourni gratuitement par Alnylam Pharmaceuticals Inc. Toutefois, les frais de déplacement et d'hébergement seront à votre charge.

7. Indemnisation en cas de blessure

Si vous êtes blessé(e) dans le cadre ce programme, merci de contacter votre médecin traitant immédiatement : il/elle organisera le traitement.

Alnylam couvrira les frais raisonnables de traitement pour les blessures liées au programme outre ce qui est remboursé par votre mutualité dans les conditions suivantes et conformément aux lois locales :

- Si vous avez reçu des soins médicaux et suivi les instructions,
- Si la blessure est liée au médicament ou aux procédures du programme et si de telles procédures sont réalisées correctement,
- Si la blessure n'est pas le résultat du déroulement naturel de toute maladie existant avant l'administration correcte du médicament.

Si vous êtes blessé(e) à cause du programme, Alnylam a souscrit une police d'assurance à cette fin.

En signant ce consentement, vous ne renoncez à aucun droit légal.

8. Confidentialité et protection des données

8.1 Votre identité et vos informations médicales seront gardées confidentielles et seront recueillies et traitées conformément aux réglementations de protection des données, et des informations vous seront fournies et expliquées dans le cadre du programme.

Le site du programme recueillera vos données personnelles. Par données personnelles, on entend : nom, initiales, adresse, sexe, âge/date de naissance, informations médicales, échantillons biologiques (les Données personnelles).

Pour maintenir votre identité confidentielle, vos informations personnelles directement identifiables seront remplacées par un code unique (appelé "informations codées") avant qu'elles ne soient transmises à Alnylam. Il n'est possible de faire le lien entre les informations codées et vous que via une liste conservée séparément par le site du programme. Il est donc peu probable que vous soyez identifié(e).

Si nécessaire, votre médecin traitant pourra contacter votre médecin de famille pour obtenir davantage d'informations médicales. Il/elle pourra vérifier vos informations médicales dans la base de données nationale si la loi locale le permet.

8.2 Qui peut accéder à vos données personnelles ?

Les Données personnelles de ce programme seront stockées dans votre dossier médical. Les informations codées seront entrées dans les systèmes électroniques protégés d'Alnylam. Les sociétés qui travaillent avec Alnylam ou au nom d'Alnylam peuvent opérer ces systèmes.

Un résumé des résultats pourra également être publié lors de conférences ou dans des journaux. Si les résultats du programme sont présentés au public, vous ne serez pas nommé(e). Certaines autorités peuvent demander à Alnylam de communiquer les données du programme pour des raisons de transparence. Toutefois, les données partagées ne comporteront pas votre identité.

Vos Données personnelles seront protégées et ne seront disponibles qu'aux personnes énumérées ci-dessous, afin de les assister dans la conduite et le contrôle du programme et pour se conformer aux lois et réglementations en vigueur :

- Le médecin et le personnel clé impliqué dans le programme,

- Alnylam et son personnel clé, les sociétés du groupe Alnylam ou les agents d'Alnylam tels que les sociétés de recherche contractuelle (CRO), impliqués dans le programme
- Une nouvelle entité qui acquiert Alnylam ou une partie de son activité à l'avenir,
- Les conseils de révision vérifiant l'éthique du programme,
- Les autorités médicales ou autres autorités, telles que l'Agence européenne des médicaments, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).

Les personnes mentionnés ci-dessus peuvent utiliser les Données personnelles recueillies dans le cadre de ce programme pour vérifier que le programme est correct et mené correctement.

Vos données peuvent être transférées vers un pays qui n'a peut-être pas le même niveau de protection des données personnelles. Dans ce cas, Alnylam est responsable de la protection de vos Données personnelles et a mis en place un contrat spécial pour s'assurer que vos Données personnelles seront encore protégées. D'autres détails peuvent être obtenus en contactant le délégué à la protection des données d'Alnylam.

D'autres sociétés qui travaillent avec Alnylam protégeront également la confidentialité de vos données personnelles.

8.3 Comment vos Données personnelles sont-elles utilisées ?

Vos Données personnelles seront examinées pour déterminer si le médicament est sûr. Elles seront examinées avec les données personnelles de tous les autres patients de ce programme afin d'en apprendre davantage sur les effets du médicament. Elles pourront également être examinées en parallèle à des données provenant d'autres études. Cela permettra d'analyser et de mieux comprendre la sécurité du médicament du programme.

8.4 Quels sont vos droits spécifiques concernant vos Données personnelles ?

a. Correction ou autres plaintes

Vous avez le droit de réviser vos Données personnelles (et d'en recevoir gratuitement une copie) et de demander des changements si elles sont erronées. Vous avez le droit de demander la suppression de vos Données personnelles. Toutefois, le droit de suppression est restreint par les réglementations, qui requièrent de s'assurer de l'intégrité du programme, de son achèvement, ainsi que de l'archivage de la documentation.

N'hésitez pas à vous adresser à votre médecin si vous avez des questions concernant la collecte et l'utilisation d'informations vous concernant. Il convient également de l'informer si vous souhaitez exercer des droits concernant ces informations.

b. Durée de conservation

Vos Données personnelles seront stockées pendant au moins 10 ans ou pendant la période requise par les réglementations après la fin du programme.

8.5 Discussion relative à la participation au programme

N'hésitez pas à discuter de votre participation au programme avec votre famille, vos amis, ainsi qu'avec les médecins du programme. Discutez avec votre médecin des informations liées au programme que vous pouvez partager.

9. Nouvelles informations

Pendant le programme, de nouvelles informations liées aux risques et avantages pourront être révélées. Votre médecin traitant vous informera au sujet de toute nouvelle information importante révélée pendant la durée du programme et pouvant affecter votre volonté de continuer à participer au programme. Ces nouvelles informations pourraient également signifier que vous souhaitez interrompre votre participation au programme. Dans tous les cas, nous vous apporterons tous les soins disponibles pour répondre à vos besoins et/ou à votre état de santé.

10. Interruption de la participation/Retrait du consentement

Interruption de la participation au programme

Vous êtes libre de mettre un terme à votre participation à ce programme à tout moment.

Si vous souhaitez interrompre votre participation au programme, merci d'en informer le médecin traitant par écrit ou sous toute autre forme requise localement. Les Données personnelles déjà recueillies pendant l'évaluation de l'admissibilité du programme ainsi que les données recueillies sur d'autres patients du programme seront encore utilisées, conformément au présent consentement éclairé et aux lois en vigueur.

Outre votre interruption de participation au programme, vous pourriez décider de retirer votre consentement, comme expliqué ci-dessous.

Retrait du consentement de collecte et d'utilisation de vos Données personnelles

Vous pouvez décider de retirer votre consentement en informant votre médecin traitant à tout moment par écrit, ou sous toute autre forme pouvant être requise localement. Cela signifie que vous souhaitez interrompre votre participation au programme et toute collecte de vos Données personnelles.

Alnylam continuera à conserver et à utiliser vos informations liées au programme (y compris toute donnée découlant de l'analyse de vos échantillons prélevés pendant l'évaluation d'admissibilité du programme) selon la loi en vigueur.

Cela permet de garantir la validité du programme, de déterminer les effets du traitement du programme, et d'assurer l'exhaustivité de la documentation du programme.

11. Interruption prématurée du programme ou du traitement du programme

Le médecin traitant, Alnylam ou l'organisme de réglementation peut également vous retirer du programme sans votre permission, à tout moment, pour les raisons suivantes :

- Si vous n'observez pas les instructions du médecin traitant
- Si nous nous rendons compte que vous ne devriez pas participer au programme

- Si le programme est interrompu par Alnylam pour une quelconque raison
- Si le programme est interrompu par les autorités réglementaires
- Si le programme devient dangereux pour votre santé
- Le givosiran est approuvé pour une utilisation commerciale dans votre pays

12. Fin du programme

Les patients admissibles et observants peuvent recevoir du givosiran dans le cadre de ce programme jusqu'à ce que le médicament soit disponible à la commercialisation dans votre pays ou jusqu'à ce qu'Alnylam mette un terme au programme (en fonction de ce qui survient en premier). Alnylam peut interrompre le programme à tout moment, pour toute raison, y compris si le médicament fait l'objet d'une approbation réglementaire et devient disponible dans le commerce, ou si le médicament ne fait pas l'objet d'une approbation réglementaire.

En cas de prévisions d'interruption du programme en raison de l'approbation réglementaire du givosiran, Alnylam peut décider de fournir le médicament gratuitement au-delà de cette date d'approbation, dans certaines circonstances, pour assurer la continuité du traitement tandis que la couverture mutuelle est en cours de confirmation pour un patient approprié choisissant de passer de la thérapie du programme à la thérapie commerciale. Alnylam se réserve le droit de résilier le programme à tout moment.

13. Qui puis-je contacter pour obtenir davantage d'informations ?

Contacts en cas d'urgence et pour des questions relatives au programme

Merci de contacter le personnel du programme via les coordonnées figurant en première page de ce formulaire si vous avez une quelconque question relative à ce programme, ses procédures, ses risques et avantages, les traitements alternatifs, ou en cas d'urgence.

Si vous ne souhaitez pas parler à votre médecin traitant ou à son personnel, si vous avez des inquiétudes ou plaintes concernant le programme, ou pour poser des questions relatives à vos droits en tant que patient dans ce programme, vous pouvez contacter :

Comité d'éthique
Universitaire Ziekenhuizen K.U.L.
Herestraat 49, 3000 Louvain
Téléphone : +32 16 34 86 00
Email: ec@uzleuven.be

Contact pour des questions relatives à vos droits de confidentialité des données

Le responsable de vos Données personnelles est Alnylam.

Vous pouvez à tout moment prendre contact avec la déléguée à la protection des données, Arianna Sekeri. Si vous avez des questions concernant ce formulaire de consentement éclairé, le processus de collecte, ou l'utilisation de vos Données personnelles comme décrit plus haut, vous pouvez la contacter à l'adresse EUdataprivacy@alnylam.com

En outre, merci de noter que votre médecin peut être en mesure de vous aider pour toute question éventuelle sur votre vie privée.

Par ailleurs, vous pouvez à tout moment déposer une plainte auprès des autorités de protection des données compétentes.

Formulaire de consentement éclairé

TITRE : PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL DU GIVOSIRAN POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PORPHYRIE HÉPATIQUE AIGÜE (PHA)

Ne signez ce formulaire QUE si toutes les déclarations suivantes sont vraies :

- J'ai lu (ou quelqu'un m'a lu) les informations de ce document. J'ai eu beaucoup de temps pour réfléchir à l'objectif et aux procédures, aux éventuels risques et avantages du programme, et aux autres traitements disponibles pour mon problème de santé.
- J'ai obtenu des réponses satisfaisantes à mes questions.
- J'ai volontairement décidé de participer à ce programme d'usage compassionnel. Je comprends que je recevrai une copie signée et datée de ce document.
- Je comprends que mes Données personnelles seront recueillies, stockées et utilisées comme expliqué dans la fiche d'informations, et comme détaillé séparément dans la déclaration de protection des données.

Je suis libre d'interrompre ma participation à ce programme à tout moment pour quelque raison que ce soit, et mon choix d'interrompre ma participation n'affectera pas mes soins médicaux à venir. Je conviens de suivre les instructions du médecin traitant et je l'informerai immédiatement si je constate tout changement dans ma santé.

En signant ce document, je ne renonce à aucun de mes droits légaux.

CONSENTEMENT (patient adulte)

Nom du patient en caractères d'imprimerie

Signature du patient

Date de signature

OU CONSENTEMENT (parent/tuteur/représentant légal du patient mineur)

*Nom du patient mineur en caractères d'imprimerie Âge (années)
 (âgé(e) de moins de 18 ans)*

Nom du parent/tuteur/représentant légal du patient mineur (en caractères d'imprimerie)

Signature du parent/tuteur/représentant légal du patient mineur

Date de signature

Indiquez la relation de la personne ci-dessus qui sera le représentant légal autorisé du patient mineur :

*Signature du témoin impartial
 (le cas échéant)*

*Date de
 signature*

Consentement au traitement de vos Données personnelles

Je suis informé(e) que mes données personnelles, notamment les constatations médicales me concernant, seront enregistrées, stockées et évaluées dans le cadre de ce programme d'usage compassionnel. L'utilisation de mes données sera conforme aux dispositions légales et impliqueront que le formulaire de consentement éclairé suivant aura été volontairement signé avant la participation au programme. En d'autres termes, je ne peux pas participer au programme à moins d'avoir signé le formulaire de consentement éclairé suivant.

1. Je déclare consentir à ce que les Données personnelles me concernant, en particulier les données relatives à la sécurité de ma santé, soient enregistrées et documentées sous forme papier et électronique sur le site. Si cela est nécessaire, les données enregistrées peuvent être communiquées sous forme pseudonyme (encryptée) :
 - a) à Alnylam Pharmaceuticals, Inc. ou un lieu désigné par Alnylam Pharmaceuticals pour une évaluation scientifique,
 - b) dans le cas d'une application pour autorisation : au candidat et à l'autorité compétente responsable (ex. : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé).
 - c) en cas d'événements indésirables : à Alnylam Pharmaceuticals, Inc., aux tierces parties agissant au nom de Alnylam Pharmaceuticals, au comité éthique responsable et au responsable de l'autorité supérieure fédérale (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé) ainsi qu'à la Base de données européenne par ce dernier.
2. Je déclare en outre que je consens à ce que le personnel autorisé désigné par Pharmaceuticals, tenu par le secret, et les organes de supervision responsables se voient accorder le droit d'accès à mes données classées par le médecin traitant, en particulier mes données de sécurité et de santé, dans la mesure où elles sont nécessaires au contrôle de la bonne gestion du programme. À cette fin, je libère le médecin traitant de son devoir de confidentialité.
3. On m'a expliqué que je pouvais interrompre ma participation au programme d'usage compassionnel à tout moment. Toutefois, le consentement à l'enregistrement et au traitement de mes données personnelles est irrévocable. Je sais que, dans le cas d'un tel retrait de consentement à participer au programme, les données de sécurité stockées jusqu'à présent pourront être utilisées s'il est nécessaire :
 - a) d'établir les effets secondaires du médicament à tester ;
 - b) d'assurer que mes intérêts dignes de protection ne sont pas considérablement affectés ;
 - c) de se conformer à l'exigence de soumettre une documentation de licence complète.

4. Je déclare que je consens à ce que mes Données personnelles soient conservées pendant au moins dix ans, en cas d'achèvement comme en cas d'interruption du programme. Mes Données personnelles de sécurité seront ensuite supprimées étant donné que cela ne va pas à l'encontre de périodes de conservation légales, statutaires ou contractuelles.
5. J'ai été informé de la réglementation légale suivante : Dans le cas où je retirerais mon consentement à participer au programme, tous les lieux qui ont stocké mes données personnelles, en particulier les données de santé et de sécurité, doivent immédiatement vérifier dans quelle mesure les données stockées sont encore requises aux fins indiquées aux points 3 a) à c).
Les données qui ne sont plus requises doivent être supprimées.
6. Je consens à ce que mes données de santé soient enregistrées ou inspectées par d'autres médecins qui me traitent, dans la mesure où cela est nécessaire pour la bonne conduite et le contrôle du programme. À cette fin, je libère ces médecins de leur devoir de confidentialité.
7. Je consens à ce que mon médecin de famille
.....(Nom)
soit informé de ma participation au programme :
 OUI NON Pas d'application, je n'ai PAS de médecin de famille

En signant ce formulaire, vous autorisez l'utilisation et/ou la communication de vos informations de santé protégées comme décrit plus haut.

CONSENTEMENT (patient adulte)

Nom du patient en caractères d'imprimerie

Signature du patient

Date de signature

OU

CONSENTEMENT (parent/tuteur/représentant légal du patient mineur)

Nom du patient mineur en caractères d'imprimerie Âge (années)
(âgé de moins de 18 ans)

Nom du patient/tuteur/représentant légal du patient mineur (en caractères d'imprimerie)

Signature du parent/tuteur/représentant légal du patient mineur

Date de signature

Nom supplémentaire de parent/tuteur/représentant légal du patient mineur (en caractères d'imprimerie)

Date de signature

Signature du parent/tuteur/représentant légal du patient mineur

Indiquez la relation de l'autorité de la personne ci-dessus pour servir de représentant légal autorisé du patient mineur :

Signature du témoin impartial (le cas échéant)

Date de signature

*Je soussigné, le personnel du programme, confirme avoir verbalement donné les informations nécessaires relatives au programme, avoir répondu à toute question supplémentaire, et ne pas avoir exercé une quelconque pression sur le patient pour participer au programme.
Je déclare avoir agi en parfaite conformité avec les principes éthiques décrits dans les directives BPC et autres législations nationales et internationales en vigueur.
Une copie de la lettre d'informations et du formulaire de consentement de ce patient, signée par les deux parties, sera fournie au patient.*

Nom de la personne obtenant le consentement en caractères d'imprimerie

Signature de la personne obtenant le consentement

Date de signature

**FICHE D'INFORMATIONS ET FORMULAIRE D'ASSENTIMENT DU PARTICIPANT
Pour les mineurs âgés de 12 à 18 ans**

**TITRE : PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL DU GIVOSIRAN POUR LES
PATIENTS ATTEINTS DE PORPHYRIE HÉPATIQUE AIGUË (PHA)**

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP
Amsterdam, Pays-Bas

MÉDECIN TRAITANT :

ADRESSE :

**PROGRAMME LIÉ
NUMÉRO(S) DE TÉLÉPHONE :**

POURQUOI ÊTES-VOUS ICI ?

Votre médecin vous a recommandé de suivre un programme d'usage compassionnel dans lequel vous recevrez un médicament, le givosiran (ALN-AS1), qui a été approuvé mais n'est actuellement pas disponible sur le marché en Belgique.

Avant de décider de participer, il est important que vous en appreniez davantage sur le programme et sur ce qu'il impliquera pour vous. Aussi, merci de bien vouloir lire attentivement cette fiche d'informations et de discuter avec vos parents/votre tuteur légal, vos aide-soignants, proches, amis, médecins et le personnel infirmier, en leur posant les questions que vous pourriez avoir. Un *aide-soignant* est une personne qui vous aide dans vos activités quotidiennes.

Votre médecin vous expliquera en détails les informations présentées dans ce document. Merci de demander à votre médecin de vous expliquer tout point flou.

Si vous choisissez de participer à ce programme, merci de bien vouloir indiquer à votre médecin et vos parents/votre tuteur légal que vous consentez à participer au programme. Vous pouvez également signer le formulaire d'assentiment qui se trouve au bas de cette

fiche d'informations, mais vous n'en n'êtes pas obligé(e). Vos parents ou votre tuteur légal devront également lire et signer un formulaire d'autorisation spécifique.

Si vos parents/votre tuteur légal consentent à vous laisser participer au programme, mais que vous refusez d'y participer, vous ne serez pas inscrit(e) dans le programme. De la même manière, si vos parents/votre tuteur légal refusent que vous participiez au programme, même si vous souhaitez le faire, vous ne serez pas inscrit(e) dans le programme.

Vous recevrez une copie signée et datée de l'ensemble de cette fiche d'informations et formulaire d'assentiment. Merci de conserver ce document pour référence ultérieure.

POURQUOI ORGANISONS-NOUS CE PROGRAMME ?

Les programmes d'usage compassionnel sont un moyen de mettre à disposition des médicaments pour traiter les patients atteints de maladies graves et qui ne sont pas en mesure d'intégrer un essai clinique ou dont les options de traitement sont limitées.

Le givosiran a été développé par Alnylam Pharmaceuticals, Inc., une société pharmaceutique. Le 2 mars 2020, Givlaari (givosiran) a été approuvé pour sa mise sur le marché au sein de l'UE pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, toutefois il n'est actuellement pas disponible en Belgique.

La porphyrie hépatique aiguë (PHA) est une maladie rare et héréditaire qui entraîne un endommagement des cellules nerveuses et peut entraîner des crises. Certaines personnes peuvent subir plusieurs crises de porphyrie entraînant des douleurs aiguës à l'estomac, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des faiblesses musculaires, des confusions, des crises d'épilepsie, et dans certains cas, des paralysies (ce qui signifie que les personnes ne peuvent pas bouger leurs bras et/ou jambes).

POURQUOI AI-JE ÉTÉ INVITÉ(E) À PRENDRE PART À CE PROGRAMME ?

Votre médecin vous a recommandé de participer à ce programme car vous êtes atteint(e) de PHA. Environ 10 jeunes et adultes participeront au programme en Belgique.

Vous n'êtes pas tenu(e) de participer et vous pouvez toujours changer d'avis. Si vous décidez de ne pas participer, cela ne modifiera en rien vos soins ni votre relation avec votre médecin.

QUE SE PASSERA-T-IL POUR VOUS ?

Le programme durera jusqu'à : (a) la mise sur le marché de givosiran dans votre pays, ou (b) jusqu'à ce que la société pharmaceutique arrête le programme, ce qui peut arriver à tout moment. Si vous consentez à participer à ce programme, nous vous demanderons de signer ce formulaire d'assentiment, après quoi des tests sanguins, urinaires, rénaux et tests réalisés sur d'autres parties de votre corps seront réalisés afin de déterminer si vous êtes en mesure de participer à ce programme et si ce programme est adapté à votre cas. Il se peut également que nous vous demandions de prélever des échantillons d'urine.

Une fois que votre médecin aura convenu que ce programme est adapté à votre cas, et si vous avez décidé d'y participer, nous vous administrerons du givosiran à raison d'une fois par mois, jusqu'à la mise sur le marché de givosiran ou jusqu'à ce qu'AInylam mette fin au programme, au moyen d'une injection sous la peau de votre ventre, bras ou jambe.

QUE VA-T-IL VOUS ÊTRE DEMANDÉ ?

Vous devrez vous rendre tous les mois au cabinet du médecin du programme.

Lors des visites du programme, une partie ou tous les éléments suivants seront réalisés :

- Vous devrez répondre à des questions concernant tout problème de santé antérieur ou actuel, et concernant les médicaments que vous prenez, ainsi que des questions relatives à votre âge et votre sexe.
- Vous subirez des tests sanguins. Du sang sera prélevé de votre bras en utilisant une petite aiguille. Si vos parents/votre tuteur légal pensent que cela est nécessaire, de la crème pourra être appliquée sur votre bras pour endormir la zone afin d'éviter la douleur.
 - Si vous êtes une fille et pouvez tomber enceinte, des tests sanguins ou d'urine seront réalisés au cours de la première visite pour déterminer si vous êtes enceinte.
- Vous subirez des tests urinaires.

Si vous êtes à tout moment atteint(e) d'une attaque de porphyrie pendant le programme, merci de bien vouloir vous rendre chez le médecin du programme pour être traité(e) et soigné(e), si cela est possible. Dans le cas contraire, merci de vous rendre dans votre centre de traitement habituel, ou le plus proche, pour recevoir un traitement et informez-en le personnel de votre programme. Pendant le programme, le médecin du programme vous demandera de suivre certaines instructions concernant les visites programmées ainsi que vos médicaments. Vos parents/votre tuteur légal et vous-même recevrez ces instructions.

QUEL AUTRE MÉDICAMENT POURRAI-JE PRENDRE À LA PLACE ?

Il n'existe aucun autre médicament pour traiter votre PHA. Vous pouvez également choisir de participer à d'autres programmes similaires. Il convient de discuter avec votre médecin et vos parents/votre tuteur légal avant de prendre une décision concernant votre participation à ce programme.

QUELS SONT LES RISQUES ET GÊNES POSSIBLES EN CAS DE PARTICIPATION AU PROGRAMME ?

Le givosiran peut éventuellement vous rendre nauséeux(se). Il s'agit dans ce cas d'un « *effet secondaire* ».

Le givosiran peut éventuellement vous affecter d'une manière jamais observée auparavant. Vous serez surveillé(e) de près pour assurer votre sécurité. C'est pour cette raison que vous devez prévenir vos parents/votre tuteur légal ou le médecin dès que vous vous sentez nauséeux(se).

Sur la base des informations provenant d'autres études utilisant le givosiran, nous savons que des effets secondaires peuvent survenir. Il se peut que les résultats de certains tests sanguins hépatiques et rénaux se dégradent, ou qu'il y ait une augmentation d'un type d'acide aminé dans votre sang. Nous n'avons pas observé que ces changements entraînaient des problèmes, mais nous vérifierons les résultats de ces tests sanguins pour surveiller cela de près. Si les résultats des tests sanguins se dégradent, vous pourriez avoir besoin de vous rendre à la clinique pour consulter votre médecin ou subir davantage de tests sanguins.

Il est possible que la peau de votre ventre, bras ou jambe où le givosiran a été injecté devienne rouge, vous démange ou soit douloureuse. Le médecin vérifiera si vous souffrez d'une réaction cutanée.

Il est également possible que vous fassiez une réaction allergique après avoir pris du givosiran. Une réaction allergique peut comprendre démangeaisons, gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, rougeurs, et autres symptômes pouvant parfois s'avérer graves. Le personnel du programme vous surveillera pendant une certaine période après votre prise de givosiran, de manière à pouvoir vous traiter immédiatement en cas de réaction allergique.

Les autres effets secondaires incluent :

- Nausées
- Éruptions cutanées notamment des rougeurs, des démangeaisons ou une sécheresse de la peau, de l'eczéma ou de l'urticaire
- Sensation de fatigue

- Hypersensibilité, un type de réaction allergique plus léger que les réactions allergiques sévères décrites ci-dessus, et qui peut avoir des symptômes tels que des éruptions cutanées, des démangeaisons, des gonflements ou de l'urticaire

Il est possible que le givosiran modifie les effets de certains médicaments que vous prenez sur votre organisme. Il est important que vous informiez vos parents/votre tuteur légal et votre médecin des médicaments que vous prenez et si vous en changez pendant le programme.

Vous pourriez souffrir d'effets secondaires dus aux tests du programme :

- Il se peut que vous ressentiez une petite gêne quand nous prendrons votre tension artérielle avec un tensiomètre serré.
- L'insertion de l'aiguille de la piqûre destinée à prélever votre sang peut être un peu douloureuse.

Il se peut que vous ressentiez d'autres effets secondaires ne figurant pas dans la liste indiquée plus haut.

Vous devez prévenir vos parents/votre tuteur légal ainsi que le médecin traitant si vous vous sentez mal ou souffrez d'effets secondaires.

QUELS SONT LES AVANTAGES POTENTIELS DE MA PARTICIPATION AU PROGRAMME ?

Nous ne pouvons pas vous promettre que le programme vous aidera, mais les informations que nous obtiendrons pourront aider à prendre en charge des personnes atteintes de PHA avec de meilleurs traitements à l'avenir.

QUE SE PASSE-T-IL SI LE PROGRAMME S'ARRÊTE ?

Le programme prendra fin si le givosiran est mis sur le marché dans votre pays ou dès qu'Alnylam décidera d'y mettre un terme. Votre médecin continuera à vous prodiguer des soins, comme avant votre participation au programme. Quand la société Alnylam envisagera de mettre un terme au programme en raison de l'approbation du givosiran, elle pourra décider de fournir des médicaments gratuits au-delà de cette date d'approbation, pour éviter que vous n'ayez pas accès au traitement pendant le processus de confirmation de couverture de votre mutuelle. Quoiqu'il en soit, Alnylam pourra mettre un terme au programme à tout moment.

QUE SE PASSE-T-IL SI DE NOUVELLES INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT ÉMERGENT ?

Il arrive que pendant la recherche, de nouveaux éléments soient trouvés concernant le médicament expérimental. Le cas échéant, votre médecin vous en informera. Votre médecin décidera avec vous et vos parents/votre tuteur légal ce qui est le mieux pour vous, à savoir continuer comme avant ou arrêter la participation au programme et revenir à votre traitement habituel.

SERAI-JE LE/LA SEUL(E) À ÊTRE AU COURANT DE MA PARTICIPATION ?

Le personnel du programme et Alylam (incluant toute personne ou société assistant Alylam), ainsi que les groupes gouvernementaux qui contrôlent les sociétés pharmaceutiques, seront en mesure de consulter vos informations afin de veiller à ce que tout soit réalisé correctement. Toutes ces personnes consentiront à maintenir vos informations secrètes et protégées (par exemple verrouillées). Le personnel du programme n'enverra que des informations sur lesquelles votre nom et adresse auront été retirés. Cela signifie qu'aucune personne, mises à part celles mentionnées plus haut, ne saura que vous participez à ce programme. Si vous êtes d'accord, votre médecin traitant habituel, s'il n'est pas le même que le médecin traitant du programme, sera tenu(e) informé(e) de votre participation à ce programme.

QUE SE PASSE-T-IL SI VOUS NE SOUHAITEZ PLUS PARTICIPER À CE PROGRAMME ?

Vous êtes libre de mettre un terme à votre participation à ce programme à tout moment. Vous ne devez pas fournir de raison.

Si à tout moment, vous ne souhaitez plus participer au programme, il vous suffit d'en informer vos parents/votre tuteur légal, votre **médecin**, ou l'un des membres du personnel infirmier. C'est votre droit. Votre **médecin** vous aidera à décider quel traitement sera le plus adapté après votre retrait du programme.

QUI ORGANISE ET FINANCE LE PROGRAMME ?

Alylam Pharmaceuticals, Inc., une société pharmaceutique située aux États-Unis, a mis au point le givosiran et organise le programme. Cela signifie qu'Alylam Pharmaceuticals, Inc. fournit le givosiran gratuitement dans le cadre de ce programme.

ET SI J'AI DES QUESTIONS OU CRAINTES ?

Si vous êtes inquiet(ète) ou non satisfait(e) en ce qui concerne tout élément relatif au programme ou au médicament expérimental que vous prenez, informez-en vos

Alynham Pharmaceuticals Inc

Formulaire d'assentiment Belgique, Version 2.0, 07 mai 2021

parents/tuteur légal et votre **médecin** au plus vite. Ils veilleront à répondre à toutes vos questions et à ce que tout se passe bien pour vous.

Vous pouvez poser des questions à tout moment, maintenant ou plus tard. Si vous avez des questions concernant votre traitement, vous (ou vos parents/votre tuteur légal) pouvez appeler le médecin ou l'un des membres du personnel infirmier via les coordonnées en page 1.

FORMULAIRE D'ASSENTIMENT

Vous recevrez une copie signée et datée de ce document.

Merci d'entourer vos réponses aux questions ci-dessous :

- | | |
|--|------------------|
| Quelqu'un d'autre vous a-t-il expliqué le programme ? | OUI / NON |
| Comprenez-vous en quoi consiste ce programme et ce qu'il se passera si vous y participez ? | OUI / NON |
| Avez-vous posé toutes les questions que vous souhaitez ? | OUI / NON |
| Avez-vous obtenu des réponses compréhensibles ? | OUI / NON |
| Comprenez-vous qu'il n'y a aucun problème à se retirer du programme à tout moment ? | OUI / NON |
| Souhaitez-vous participer à ce programme ? | OUI / NON |

Si vous avez répondu «**NON**» à l'une des questions ci-dessus ou si vous ne souhaitez pas participer à ce programme, ne mentionnez pas votre nom ci-dessous.

Si vous avez répondu «**OUI**» à toutes les questions ci-dessus et que vous souhaitez participer au programme, merci de mentionner votre nom ci-dessous.

Date	Nom du participant en caractères d'imprimerie	Signature du participant

Pour les questions ci-dessous, vous serez tout de même en mesure de participer au programme même si vous répondez «**NON**» :

Consentez-vous à ce que nous informions votre médecin traitant de votre participation à ce programme ?

OUI / NON /

**Non pertinent
(vous n'avez pas
de médecin
traitant)**

_____	_____	_____
Date	Nom du participant en caractères d'imprimerie	Signature du participant

_____	_____	_____
Date	Nom du médecin du programme en caractères d'imprimerie	Signature du médecin du programme

PATIENT INFORMATION SHEET/INFORMED CONSENT FORM
(ADULT PATIENT OR PARENT/GUARDIAN/LEGAL REPRESENTATIVE OF MINOR PATIENT)

**TITLE: COMPASSIONATE USE PROGRAM WITH GIVOSIRAN FOR PATIENTS WITH
ACUTE HEPATIC PORPHYRIA (AHP)
(the Program)**

COMPANY NAME: Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, The Netherlands

TREATING PHYSICIAN:

ADDRESS:

**PROGRAM RELATED
PHONE NUMBER(S):**

Please note: If you are reading this document to decide whether your child may participate in this program, the terms “you” and “your” refer to your child.

Introduction

Your treating physician has recommended that you take part in a compassionate use program where you will receive givosiran (ALN-AS1).

Compassionate use makes available a drug not yet commercially available, to treat a patient with a serious or immediately life-threatening disease who has no comparable or satisfactory alternative treatment options.

Givosiran is a treatment that aims to improve symptoms in patients with Acute Hepatic Porphyria (AHP). AHP includes acute intermittent porphyria (AIP); variegate porphyria (VP), hereditary coproporphyrin (HCP), and ALA dehydratase (ALAD) deficient porphyria (ADP).

This document tells you about the program and includes information about:

- what you can expect if you take part in the program, and
- the possible risks and benefits of this program.

Please take time to read this document carefully and feel free to talk about it with your caregiver, partner, family members, family doctor or others. A caregiver is a person who helps you with your activities of daily living. The information provided to you in this consent in order to make your decision is confidential and, by signing this document, you agree not to share the program details with anyone other than close family or friends or others who you need to help you make your decision. Your treating physician will also talk to you about the information in this document in detail. Please ask your treating physician or the program staff to explain anything that is not clear.

If you choose to take part in this compassionate use program, you will be asked to sign this Informed Consent Form. You will get a signed and dated copy of this entire consent form.

Even if you choose to take part in the program and sign the consent form, you are still free to withdraw from the program at any time without giving a reason and it will not impact your future medical care.

1. Purpose of this Program

Your physician has requested that givosiran be made available to you through the compassionate use program so that he/she may provide givosiran to you under his/her care and supervision. Your physician has done so because he/she believes that treatment with givosiran may benefit you.

On 02 March 2020, Givlaari (givosiran) was approved by the European Commission for the treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults and adolescents aged 12 years and older. Givosiran is not currently commercially available in Belgium.

AHP is a rare disease caused by a genetic defect in an enzyme (biological “workers” in the body) that plays a role in the production of a substance called heme in your liver. Heme is important for your body to use oxygen and for your liver to work properly. Due to the genetic defect, people with AHP have higher amounts of PBG (porphobilinogen) and ALA (delta-aminolevulinic acid) (substances that make heme) and this causes injury to nerve cells and can cause attacks and symptoms in between attacks. Some people experience frequent attacks of severe stomach or back pain, nausea, vomiting, diarrhea, muscle weakness, mental changes, seizures, and in some cases paralysis.

Givosiran is thought to work by lowering the amount of the enzyme that controls the amount of PBG and ALA that is made in the liver. Givosiran is a ribonucleic acid (RNA) that has the potential to lower the levels of this enzyme in your liver. This means the liver might make less PBG and ALA, and this could help people with AHP by reducing injury to nerve cells and improve overall symptoms they may experience.

Approximately 10 patients with AHP may be eligible to take part in this compassionate use program in Belgium.

If you decide to participate, your doctor will do some tests to check if the program is right for you. These will be described later.

2. Program Procedures

After providing written informed consent, you will have certain tests, examinations and procedures during the program. We would like to explain the program tests and procedures to you:

- **Medical History:** You will be asked questions about any current or previous illnesses, and medications that you are taking as well as information on age and gender.
- **Blood samples:** Blood samples will be collected during the program. The blood collected will be tested for these types of things:
 - If you are female and are able to become pregnant, blood or urine will be collected for pregnancy testing during your first visit.
 - Routine tests to check the function of your liver, kidneys, blood, and other body systems.
 - You may be asked to give additional blood samples, at the program institution, before a dosing visit to monitor your liver function. If your liver function test is abnormal, your blood sample could include testing for full viral and autoimmune hepatitis (serologies for hepatitis A, B, C, D, E, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, etc). If your blood test shows that you have hepatitis, this will be reported to the appropriate authorities as determined by your country’s laws. It is possible that your identity may need to be made known as this is a contagious disease.

- While receiving this medicine, blood tests may show an increase in homocysteine, a type of amino acid, compared to your homocysteine levels before starting treatment. Your doctor will check the levels of homocysteine in your blood before and during treatment. If your homocysteine levels are elevated, your doctor may recommend taking a supplement with vitamin B6.

The total amount of blood that will be taken from you during a single visit will be between about 10 mL and 36 mL (about 2 teaspoons and about 7 teaspoons).

- **Urine sample:** Urine samples will be collected during the program and may be used for:
 - Routine tests to check the function of your kidneys
 - Tests to check PBG, ALA and other substances (biomarkers) in your urine related to AHP or liver disease
 - If you are female and are able to become pregnant, to check if you are pregnant

If a test result is not normal, your treating physician doctor may ask you to provide an additional blood or urine sample to check the result.

- **Review of your health and medications:** Ask you questions about any changes in your health and any medications you are taking.
- **Medication Dosing:** You will receive givosiran every month in 1-2 injections under the skin in the abdomen, upper arms or thighs.

Your responsibilities for this program

If you decide to take part in this program, it is important that you agree to:

- Go to your program visits. If you will not be able to go to a program visit, please contact your treating physician or the program staff as soon as you know to schedule a new visit.
- Not make any changes to your pain medication schedule or dose without first discussing with your treating physician.
- Not start new medication regimens during the program, including regimens of vitamins or herbal medications, without first discussing with your treating physician.
- Not use topical steroids near the program medicine injection site(s) unless medically indicated by your treating physician.
- Truthfully answer any questions from your treating physician or the program staff when asked about any changes in your health, visits to other doctors or hospital admissions, or changes in your medications, including prescribed medications, over the counter medications, herbal remedies, vitamins and minerals. This is for your safety. Some medications and herbal/alternative remedies might affect the way the program medication works in your body.
- Notify your physician of any new medical problems, if medical problems get worse or any adverse effects experienced.
- Use acceptable means of contraception as defined in the pregnancy section below if you are female and are able to become pregnant.

3. Potential Risks and Discomforts

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Severe allergic reactions (uncommon: may affect up to 1 in 100 people)

Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the following signs of a severe allergic reaction (anaphylactic reaction) – the injection will need to be stopped and you may need to take other medicines to manage the reaction:

- swelling – mainly of the lips, tongue or throat which makes it difficult to swallow or breathe
- breathing problems or wheezing
- feeling dizzy or fainting
- rash, hives
- itching

Other side effects

Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- Nausea
- Redness, pain, itching or swelling at the site of the injection (injection site reaction)
- Skin rashes including red, itchy or dry skin, eczema or hives
- Feeling tired
- Blood tests showing an increase in transaminases, which are liver enzymes (a sign of possible liver inflammation)
- Blood tests showing an increase in creatinine, a substance removed from your body by your kidneys, or decrease in glomerular filtration rate (signs of possible kidney problems)

Common: may affect up to 1 in 10 people

- A type of allergic reaction (hypersensitivity) – with symptoms such as hives, rash, swelling of eyes, mouth or face, difficulty breathing, itching.
- Blood test showing an increase in homocysteine (a type of amino acid)

Are there any risks with using givosiran in combination with other drugs?

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might be using any other medicines.

When using certain medicines, this medicine may prolong or increase their effect or change their side effects.

Could givosiran be harmful to an unborn or breastfed baby?

Pregnancy

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or nurse for advice before using this medicine.

Breast-feeding

Studies in animals suggest this medicine may pass into breast milk. If you are breast-feeding ask your doctor for advice before taking this medicine. Your doctor will then help you decide whether to stop breast-feeding or to stop treatment with givosiran taking into account the benefit of breast-feeding for your child and benefit of therapy for you.

4. Possible Benefits

It is possible that you could experience a decrease in the number or severity of attacks or a decrease in pain, but this is not guaranteed. It is possible that you may not receive any benefits from participating in this program.

5. Treatment Alternatives

You are free to decline participation in this program with no penalty or loss of benefits to which you would otherwise be entitled.

If you decide not to take part in this program or program treatment is stopped, you may want to think about other treatments for your AHP and your treating physician can talk with you about these other treatments and their risks and benefits. Other treatments can include:

- standard medications such as Normosang
- other experimental treatments
- other clinical research studies

6. Costs

You will not have to pay for givosiran as it is being provided free of charge by Alnylam Pharmaceuticals Inc. You will be responsible for all travel and lodging costs.

7. Compensation for Injury

If you are injured as a result of this program, please contact your treating physician immediately, he/she will arrange treatment.

Alnylam will cover the reasonable costs of treatment for program related injuries beyond what is reimbursed by your health insurance under the following conditions and in accordance with local laws:

- If you received medical care and followed instructions,
- If the injury is related to the drug or to program procedures (not usual medical care), and if such procedures are properly performed,
- If the injury is not the result of the natural course of any disease existing before the proper administration of the medicine.

If you are injured as a result of the program, Alnylam has taken out an insurance policy for this purpose.

By signing this consent, you do not give up any legal rights.

8. Confidentiality and Data Protection

8.1 Your identity and your medical information will be kept confidential and will be collected and processed in accordance with applicable data protection regulations and information provided and explained to you as part of the program.

The program site will collect your Personal Data. Personal Data means your name, initials, address, gender, age/ date of birth, health information, biological samples (the Personal Data).

To keep your identity confidential, your directly identifiable personal information will be replaced by a unique code (referred to as coded information) before it is transferred to Alnylam. Linking the coded information to you is only possible through a list kept separately by the program site. This way it is unlikely that you may be identified.

If necessary, your treating physician may contact your family doctor to collect more medical information. He/she may check your health information on national patient database if allowed by local law.

8.2 Who can access your Personal Data?

The Personal Data collected in this program will be stored in your medical records. The coded information will be entered into Alnylam's secure electronic systems. Companies who work with Alnylam or on behalf of Alnylam may operate these systems.

A summary of the results may also be published at conferences or in journals. If the results of the program are presented to the public you will not be named. Some authorities may ask that Alnylam disclose program data for transparency reasons. However, the data shared will not identify you.

Your Personal Data will be kept secure and will only be available to the people listed below, in order to assist with the conduct and monitoring of the program and to comply with applicable laws and regulations:

- The doctor and key staff involved in the program,
- Alnylam and the Alnylam's key staff, companies of Alnylam's group or the Alnylam's agents such as Clinical Research Organization (CROs), involved in the program
- A new entity acquiring Alnylam or part of its business in the future,
- Review boards checking ethics of the program,
- Health Authorities or other authorities, like the European Medicines Agency, the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP).

The above-mentioned people may use the Personal Data collected as part of this program to check that the program is accurate and conducted correctly.

Your data might be transferred outside of your country to a country that may not have the same level of personal data protection. In this case Alnylam is responsible for protecting your Personal Data and has put in place a special contract to ensure your Personal Data will still be protected. Further details may be obtained by contacting Alnylam Data Protection Officer.

Other companies working with Alnylam will also protect the confidentiality of your personal data.

8.3 How is your Personal Data being used?

Your Personal Data will be examined to see whether the drug is safe. It will be examined along with the personal data from all of the other subjects in this program to learn more about the effects of the drug. It

may also be examined alongside data from other studies. This is to analyze and better understand the safety of the program drug.

8.4 What are your specific rights about your Personal Data?

a. Correction or other complaints

You have the right to review your Personal Data (including receiving a copy free of charge) and request changes if it is not correct. You have the right to request deletion of your Personal Data, however the right for deletion is restricted by regulations, which require ensuring the integrity of the program, and completeness and archiving of documentation.

You should ask your doctor if you have any questions about the collection and use of information about you. You should also inform him/her if you wish to exercise rights about this information.

b. Retention Period

Your Personal Data will be stored for at least 10 years or for the period required by local regulations after the end of the program.

8.5 Discussing Program participation

You should feel free to discuss your program participation with family, friends, and the program doctors. Talk with your doctor about what program-related information you may share.

9. New Information

During the program, new information about the risks and benefits may become known. Your treating physician will talk with you about any important new information that is learned during the course of the program that may affect your willingness to continue to take part in the program. This new information may also mean that you can no longer take part in this program. In all cases, you will be offered all available care to suit your needs and/or medical condition.

10. Stopping Participation/Withdrawal of Consent

Stopping participation in the program

You are free to stop your participation in this program at any time.

If you want to stop your participation in the program, you should notify the treating physician in writing or in any other form that may be locally required. The Personal Data already collected during the eligibility assessment of the program, will still be used together with the data collected on other patients in the program according to this informed consent and applicable laws.

In addition to stopping participation in the program, you could decide to withdraw your consent as explained below.

Withdrawal of the consent to collect and use Personal Data

You may decide to withdraw your consent informing your treating physician at any time in writing, or in any other form that may be locally required. This means that you want to stop participation in the program

and any further collection of your Personal Data.

Alnylam will continue to keep and use your program information (including any data resulting from the analysis of your samples collected during the eligibility assessment of the program) according to applicable law.

This is done to guarantee the validity of the program, determine the effects of the program treatment, and ensure completeness of program documentation.

11. Premature End of the Program or Program Treatment

The treating physician, Alnylam or Regulatory Agency may also take you out of the program without your permission, at any time, for the following reasons:

- If you do not follow the treating physician's instructions
- If we find out you should not be in the program
- If the program is stopped by Alnylam for any reason
- If the program is stopped by the regulatory authorities
- If the program becomes harmful to your health
- Givosiran is approved for commercial use in your country

12. End of the program

Eligible, compliant patients may receive givosiran in this program until the drug is commercially available in your country or until Alnylam terminates the program (whichever comes first). Alnylam may terminate the program at any time for any reason, including if the drug receives regulatory approval and becomes commercially available, or if the drug does not receive regulatory approval.

Where the plans to terminate the program due to givosiran receiving regulatory approval, Alnylam may decide to provide free drug beyond this approval date, in certain circumstances, to maintain continuity of treatment while insurance coverage is being confirmed for an appropriate patient choosing to transition from the program to commercial therapy. Alnylam reserves the right to terminate the program at any time.

13. Who Do I Contact for More Information?

Contacts in case of emergency and for questions about the program

Please contact the program staff in the contact details in the first page of this form if you have any questions about this program, its procedures, risks and benefits, or alternative courses of treatment or in case of emergency.

If you do not want to talk to your treating doctor or staff, if you have concerns or complaints about the program, or to ask questions about your rights as a patient in this program, you may contact:

Ethics Committee
Universitaire Ziekenhuizen K.U.L.
Herestraat 49, 3000 Leuven

Phone: +32 16 34 86 00

Email: ec@uzleuven.be

Contact for questions about your data privacy rights

The controller of your Personal Data is Alnylam.

You can at any time contact the Alnylam's Data Protection Officer, Arianna Sekeri. If you have any questions about this Informed Consent Form or the collection processing or use of your Personal Data as described above, she can be reached at EUdataprivacy@alnylam.com

In addition, please note that your physician may be able to help you with any privacy question you may have.

You can also at any time lodge a complaint in front of the relevant data protection authorities.

Informed Consent Form

TITLE: COMPASSIONATE USE PROGRAM WITH GIVOSIRAN FOR PATIENTS WITH ACUTE HEPATIC PORPHYRIA (AHP)

Sign this form ONLY if all of the following statements are true:

- I have read (or someone has read to me) the information in this document. I have had plenty of time to think about the purpose and procedures, the possible risks and benefits of the program, and the other treatments available for my health problem.
- My questions have been answered to my satisfaction
- I have voluntarily decided to take part in this compassionate use program. I understand I will get a signed and dated copy of this document
- I understand that my Personal Data will be collected, stored and used as explained in the information sheet, and as detailed separately in the data protection declaration.

I am free to stop taking part in this program at any time for any reason and my choice to stop taking part will not affect my future medical care. I agree to follow the treating doctor's instructions and will tell the doctor at once if I have any changes in my health.

By signing this document, I am not giving up any of my legal rights.

CONSENT (Adult Patient)

Printed Name of Patient

Signature of Patient

*Date of
 Signature*

OR CONSENT (Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient)

*Printed Name of Minor Patient
 (less than 18 Years of Age)*

Age (Years)

Name of Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient (Please Print)

Signature of Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient

*Date of
 Signature*

Provide relationship of above person's authority to serve as the minor patient's legal authorized representative:

*Signature of impartial witness
(if applicable)*

*Date of
Signature*

Consent to Processing of Your Personal Data

I am aware that personal data, in particular medical findings regarding myself, shall be recorded, stored and evaluated as part of this compassionate use program. The use of my data shall comply with legal provisions and shall assume that the following informed consent form has been voluntarily signed prior to participation in the program. In other words, I cannot take part in the program unless I have signed the following informed consent form.

1. I declare that I agree to personal data about myself, in particular data concerning the safety of my health, being recorded and documented in paper form and also on electronic data media at the site. As far as is necessary, the recorded data may be passed on in pseudonymised (encrypted) form:
 - a) to Alnylam Pharmaceuticals, Inc. or a place designated by Alnylam Pharmaceuticals for scientific evaluation,
 - b) in the case of an application for authorization: to the applicant and the responsible competent authority (e.g. Federal Institute for Drugs and Medical Devices).
 - c) in the case of adverse events: to Alnylam Pharmaceuticals, Inc., third parties acting on behalf of Alnylam Pharmaceuticals, the responsible Ethics Committee and the responsible Higher Federal Authority (Federal Agency for Medicines and Health Products). as well as to the European Database by the latter.
2. I further declare that I agree to both authorized personnel appointed by Alnylam Pharmaceuticals bound by confidentiality and the responsible supervisory bodies being granted access to my data filed by the treating Doctor, in particular to my health safety data, insofar as this is necessary to monitor the proper conduct of the program. For this purpose, I release the treating Doctor from the duty of confidentiality.
3. It has been explained to me that I may end participation in the compassionate use program at any time. However, consent to the recording and processing of my personal safety data, is irrevocable. I know that, in the event of such a withdrawal of consent to participate in the program, the safety data stored up to this point may be used insofar as this is necessary to
 - a) establish the side-effects of the medicinal product to be tested;
 - b) ensure that my interests meriting protection are not adversely affected;
 - c) fulfill the requirement to submit full licensing documentation.
4. I declare that I agree to my safety data, on completion or discontinuation of the program, being retained for at least ten years. My personal safety data will then be deleted insofar as this does not run counter to legal, statutory or contractual retention periods.
5. I have been informed about the following legal regulation: In the event that I withdraw my consent to take part in the program, all places that have stored my personal data, in particular health safety data, must check immediately to what extent the stored data is still required for the purposes stated in 3 a) to c).

Data that is no longer required is to be deleted.

6. I agree that health data may be recorded or inspected by other doctors treating me insofar as this is necessary for the proper conduct and monitoring of the program. For this purpose, I release these doctors from the duty of confidentiality.

7. I agree to my family physician
.....(Name)

being informed about my participation in the program:

- YES
- NO
- Not applicable, I do NOT have a primary doctor

By signing this form, you authorize the use and/or disclosure of your protected health information as described above.

CONSENT (Adult Patient)

Printed Name of Patient

Signature of Patient

Date of Signature

**OR
CONSENT (Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient)**

Printed Name of Minor Patient *Age (Years)*
(less than 18 Years of Age)

Name of Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient (Please Print)

Signature of Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient

Date of Signature

Additional Name of Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient (Please Print)

Signature of Parent/Guardian/Legal Representative of Minor Patient

Date of Signature

Provide relationship of above person's authority to serve as the minor patient's legal authorized representative:

*Signature of impartial witness
(if applicable)*

*Date of
Signature*

I, the undersigned, program personnel, confirm that I have verbally given the necessary information about the program, that I answered any additional questions, and that I did not exert any pressure on the patient to participate in the program.

I declare that I acted in full accordance with the ethical principles described in GCP Guidelines, and other national and international legislation in effect.

A copy of this patient information letter and consent form, signed by both parties, will be provided to the patient.

Printed Name of Person Obtaining Consent

Signature of Person Obtaining Consent

Date of Signature

**PARTICIPANT INFORMATION SHEET AND ASSENT FORM
For Minors Aged 12 to Less than 18 Years**

**TITLE: COMPASSIONATE USE PROGRAM WITH GIVOSIRAN FOR PATIENTS WITH
ACUTE HEPATIC PORPHYRIA (AHP).**

COMPANY NAME: Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP
Amsterdam, The Netherlands

TREATING DOCTOR:

ADDRESS:

**PROGRAM RELATED
PHONE NUMBER(S) :**

WHY ARE YOU HERE?

Your doctor has recommended that you join a compassionate use program where you will receive a medicine called givosiran (ALN-AS1) that is approved but not currently commercially available in Belgium.

Before you decide if you want to take part, it's important to understand more about the program and what it will involve for you. So please read this information sheet carefully and talk to your parents/legal guardian, caregiver, family members, friends, doctor and nurses to and ask any questions you have. A *caregiver* is a person who helps you with your activities of daily living.

Your doctor will talk with you about the information in this document in detail. Please ask your doctor to explain anything that is not clear.

If you choose to take part in this program, please tell your doctor and your parents/legal guardian that you agree to be in the program. You can also sign the Acceptance Form at

the end of this information sheet but you are not obliged to. Your parents or legal guardian will also have to read and sign a specific authorization form.

If your parents/legal guardian agree to allow you to participate in the program, but you refuse to participate, you will not be enrolled in the program. In the same way, if your parents/legal guardian refuse you to participate in the program, even if you wish so, you will not be enrolled in the program.

You will get a signed and dated copy of this entire information sheet and acceptance form. Please keep it for future reference.

WHY IS THE PROGRAM BEING DONE?

Compassionate use programs are a means by which medicines are made available to treat patients with serious diseases who are unable to join an ongoing clinical trial or whose treatment options are limited.

Givosiran has been developed by Alnylam Pharmaceuticals, Inc., a medicine company. On 02 March 2020, Givlaari (givosiran) was approved for marketing in the EU for the treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults and adolescents aged 12 years and older, however it is not currently commercially available in Belgium.

Acute hepatic porphyria (AHP) is a rare disease passed down through families and which causes injury to nerve cells and can cause attacks. Some people have several porphyria attacks of severe stomach pain, nausea, vomiting, diarrhea, muscle weakness, confusion, seizures, and in some cases paralysis (which means that people can't move their arms and/or legs).

WHY HAVE I BEEN INVITED TO TAKE PART?

Your doctor has recommended that you take part in the program because you have AHP. About 10 young people and adults will be in the program in Belgium.

You do not have to take part and you can always change your mind. If you decide not to take part or to stop taking part, this will not change the care you receive or your relationship with your doctor.

WHAT WILL HAPPEN TO YOU?

The program will last up until: (a) Givosiran is commercially available in your country, or (b) until the medicine company stops the program, which may be at any time. If you say yes to taking part in this program, we will ask you to sign this assent form and then, tests

will be done to check your blood, urine, kidneys and other parts of your body to see if you are able to take part in this program and if this program is right for you. We may also ask you to collect urine samples

Once your doctor has agreed that this program is right for you and if you have decided to join, you will be given the givosiran once a month until givosiran is commercially available, or until Alnylam stops the program, as an injection under the skin on your stomach, arm, or leg.

WHAT WILL YOU BE ASKED TO DO?

You will be asked to come to the program doctor's clinic office every month.

During the program visits, some or all of the below will be done:

- You will be asked questions about any current or previous health problems, and medications that you are taking as well as age and gender.
- Your blood will be checked. Blood will be taken from your arm using a small needle. If your parents/legal guardian think it is necessary, some cream may be put on your arm to make the area numb, so that it does not hurt.
 - If you are a girl and can become pregnant, blood or urine pregnancy tests will be taken for pregnancy testing during your first visit
- Your urine will be checked.

If you have a porphyria attack at any time during the program, we would like you to come to the program doctor for treatment and care, if possible. Otherwise, please go to your usual or nearest local treatment center to receive treatment and let your program staff know. During the program, the program doctor will ask you to follow some instructions about your program visits and your medications. Those instructions will be given to you and your parents/legal guardian.

WHAT OTHER MEDICINE COULD I HAVE INSTEAD?

There are other medicines you can take to help your AHP. You can also choose to take part in other programmes like this one. You should talk to your doctor and your parents/legal guardian before you choose if you want to be in this program.

WHAT ARE THE POSSIBLE RISKS AND DISCOMFORTS THAT CAN HAPPEN TO YOU BY BEING IN THE PROGRAM?

Givosiran may or may not make you feel sick. If it does this is called a '*side effect*'.

Givosiran may or may not affect you in a way that has not been seen before. You will be watched closely to make sure you are safe. For that reason, you must tell your parents/legal guardian or the doctor if you feel sick at any time.

Based on information from other studies using givosiran, there are possible side effects that we know may happen. There is a chance that some liver and kidney blood tests could get worse, or that there is an increase in a type of amino-acid in your blood. We have not seen these changes lead to any harmful problems, but we will check these blood tests to watch for this carefully. If the blood tests do get worse you may need to come into the clinic to see your doctor or have more blood tests done.

There is a chance that the skin on your stomach, arm or leg where givosiran is injected may turn red, itchy, or painful. The doctor will check if you have a skin reaction.

It is also possible that you have an allergic reaction after you receive givosiran. An allergic reaction can include itching, swelling of the lips, tongue or throat, rash and other symptoms that can sometimes be really bad. The program staff will watch you for some time after you get givosiran so they can treat you right away if this happens.

Other side effects include:

- Nausea
- Skin rashes including red, itchy or dry skin, eczema or hives
- Feeling tired
- Hypersensitivity, a milder type of allergic reaction than the severe allergic reactions described above, that may have symptoms such as rash, itching, swelling or hives

There is a chance that givosiran may change the way other medicine that you take works in your body. It is important that you tell your parents/legal guardian and your doctor the medications you are taking and if you change them at all during the program

You may have side effects from the program tests:

- You may feel a little bit uncomfortable when we measure your blood pressure with a tight armband.
- When a needle is put in your arm to collect blood, it may hurt a little bit.

You may feel other side effects not listed above.

You must tell your parents/legal guardian and the treating doctor if you feel sick or have side effects.

WHAT ARE THE POSSIBLE BENEFITS OF TAKING PART IN THE PROGRAM?

We cannot promise the program will help you but the information we get might help treat people with AHP with better medicines in the future.

WHAT HAPPENS WHEN THE PROGRAM STOPS?

The program will stop if givosiran becomes commercially available in your country or at any time Alnylam decides to end the program. Your doctor will continue to take care of you just as they did before you were taking part in the program. Where Alnylam plans to stop the program due to givosiran being approved, they may decide to provide free drug beyond this approval date, to avoid treatment not being available for you while insurance company coverage is being confirmed. In any case, Alnylam may stop the program at any time.

WHAT HAPPENS IF NEW INFORMATION ABOUT THE MEDICINE COMES ALONG?

Sometimes during research, new things are found out about the investigational medicine. Your doctor will tell you all about it if this happens. Together with you and your parents/legal guardian, your doctor will decide what is best for you to do which may be to carry on as before or to stop taking part and go back to your usual treatment.

WILL ANYONE ELSE KNOW I'M DOING THIS?

The program staff and Alnylam (along with any persons or companies that are helping Alnylam), as well as government groups that oversee medicines companies, will be able to see your information in order to make sure everything is being done correctly. All of these people will agree to keep the information about you safe and protected (for example, locked up). The program staff will only send out information that has your name and address removed. This means no one except these people will know anything about you being in this program. If you agree, your usual family doctor if different from your treating doctor will be told that you have decided to take part in this program.

WHAT IF I DON'T WANT TO TAKE PART IN THE PROGRAM ANYMORE?

You are free to stop your participation in this program at any time. You do not need to give a reason.

If at any time you don't want to take part in the program anymore, just tell your parents/legal guardian, your **doctor** or one of the nurses. They will not be annoyed at you.

Alnylam Pharmaceuticals Inc
Assent Form Belgium, Version 2.0, 07 May 2021

Your **doctor** will help you decide which medicine is best to use afterwards.

WHO IS ORGANIZING AND FUNDING THE PROGRAM?

Alnylam Pharmaceuticals, Inc., a medicine company located in the United States, has developed givosiran and is organizing the program. This means that Alnylam Pharmaceuticals, Inc. is providing givosiran free of charge in this program

WHAT IF I HAVE ANY QUESTIONS OR IF I AM WORRIED?

If you are worried or not happy about anything to do with the program or the investigational medicine you are getting you should tell your parents/legal guardian and your **doctor** as soon as possible. They will make sure to answer any questions you have and to make sure that you are alright.

You can ask questions at any time, now or later. If you have any questions about your treatment, you or your your parents/legal guardian can call the doctor or one of the nurses at the details on page 1.

ASSENT FORM

You will get a signed and dated copy of this document

Please circle your answers to the questions below:

- Has somebody else explained the program to you? **YES / NO**
- Do you understand what this program is about and what will happen if you take part? **YES / NO**
- Have you asked all the questions you want? **YES / NO**
- Have you had your questions answered in a way you understand? **YES / NO**
- Do you understand it's OK to stop taking part at any time? **YES / NO**
- Are you happy to take part in this program? **YES / NO**

If any of the answers above are '**NO**' or you don't want to take part, don't sign your name below.

If all of the answers above are '**YES**' and you do want to take part, you can write your name below.

Date

Printed Name of Participant

Signature of Participant

Alynham Pharmaceuticals Inc
Assent Form Belgium, Version 2.0, 07 May 2021

For the next questions below, even if you answer '**NO**', you will still be able to take part in the program:

Do you agree for us to tell your family doctor that you are taking part in this program?

YES / NO /

**Not Applicable
(you do not have a
family doctor)**

Date Printed Name of Participant Signature of Participant

Date Printed Name of program doctor Signature of program doctor