

Titre du programme : [Programme médical d'urgence avec Privigen dans le traitement des troubles de coagulation chez des patients atteints du syndrome de von Willebrand acquis, qui ne peuvent pas être traités de manière adéquate par desmopressine et/ou par des concentrés contenant le facteur de von Willebrand](#)

Donneur d'ordre : [CSL Behring nv/sa, Bedrijvenlaan 11, 2800 Malines](#)

Institution de recherche : [Hôpitaux universitaires de Louvain](#)

Comité d'éthique médicale : [Hôpitaux catholiques de Louvain, Comité d'éthique médicale, Herestraat 49, 3000 Louvain](#)

Médecins investigateurs locaux : [Pr. Dr. Peter Verhamme](#)

I Informations à connaître pour pouvoir prendre votre décision

Introduction

Votre médecin vous propose un traitement par Privigen pour un « syndrome de von Willebrand acquis ». Avant que vous ne décidiez de participer à ce programme, nous souhaitons vous donner davantage d'informations au sujet de ce que cela signifie sur le plan organisationnel et des avantages et risques éventuels pour vous. Ceci vous permettra de prendre une décision sur la base des informations correctes. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Veuillez lire attentivement les pages suivantes reprenant ces informations. Si vous avez des questions, adressez-vous au médecin ou à son représentant. Ce document comprend 3 parties : des informations essentielles à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires qui détaillent certaines parties de l'information de base.

Ce traitement s'inscrit dans un programme médical d'urgence qui a pour but de mettre Privigen à la disposition de patients comme vous, lorsqu'il n'existe pas d'autre traitement efficace, et lorsque le médecin traitant estime cliniquement que ce traitement pourrait être bénéfique.

Une autorisation de mise sur le marché de Privigen dans d'autres indications a été obtenue, mais pas pour le traitement du syndrome de von Willebrand acquis.

Si vous participez à ce programme, vous devez savoir ce qui suit :

- Ce programme médical d'urgence a fait l'objet d'une évaluation préalable par un comité d'éthique.
- Votre participation est volontaire ; en aucune manière, il ne peut être question d'obligation. Votre participation nécessite votre consentement et votre signature. Même après avoir donné votre consentement, vous pouvez signifier au médecin investigateur que vous souhaitez arrêter de participer au programme. La décision de (continuer à) participer ou non n'aura aucune influence négative sur la qualité des soins que vous recevrez ni sur vos relations avec le(s) médecin(s) traitant(s).
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles. En cas de publication éventuelle des résultats, l'anonymat sera garanti.
- Le traitement par Privigen n'impliquera aucun coût pour vous.
- Si vous souhaitez davantage d'informations, vous pouvez toujours prendre contact avec le médecin ou un collaborateur de son équipe.

Vous trouverez des informations complémentaires au sujet des « Droits du participant à une étude clinique » à l'annexe III.3

Objectif et description du protocole de l'étude

Votre médecin vous propose de participer à ce programme médical d'urgence impliquant un traitement par Privigen. On estime qu'en Belgique, environ 10 patients entrent en ligne de compte pour participer à ce programme médical d'urgence.

Le but de ce programme médical d'urgence est de mettre Privigen à disposition pour traiter ou prévenir des hémorragies dues au syndrome de von Willebrand acquis. Pour cette raison, seuls les patients souffrant d'un syndrome de von Willebrand acquis démontré et prouvé entrent en ligne de compte pour ce programme. Les patients hypersensibles à Privigen ou à ses composants (L-proline et eau pour préparations injectables) n'entrent pas en ligne de compte pour participer à ce programme.

Ce programme n'est pas une étude clinique. Privigen et d'autres immunoglobulines intraveineuses sont déjà utilisés depuis longtemps dans le cadre du traitement du syndrome de von Willebrand acquis. On a déjà réalisé une étude clinique, et de nombreuses publications témoignent de l'efficacité des immunoglobulines humaines pour le traitement du syndrome de von Willebrand acquis.

Risques et désagréments

A : Interactions avec d'autres médicaments ou autres interactions

Privigen ne peut être mélangé avec d'autres médicaments, des solutions ou des diluants, hormis l'eau pour préparations injectables. L'utilisation de Privigen est contre-indiquée chez les patients hypersensibles ou allergiques aux immunoglobulines humaines, à la L-proline ou à l'eau pour préparations injectables. De véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent survenir chez les patients présentant des anticorps contre les immunoglobulines A.

Après une perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du titre des différents anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut produire des résultats faussement positifs lors d'examen sérologiques. La transmission passive d'anticorps contre les antigènes situés sur les globules rouges peut interférer avec certains tests sérologiques pour les anticorps anti-globules rouges.

B : Effets indésirables du médicament

Tous les médicaments ont des effets indésirables qui peuvent être connus ou imprévisibles. Bien que des études précédentes aient démontré que le médicament utilisé dans le cadre de ce programme est généralement bien toléré, il est possible que vous présentiez les effets indésirables suivants.

- Une méningite non provoquée par un virus ou une bactérie (**méningite non infectieuse**) survient chez moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1000, traité par Privigen, essentiellement en cas d'administration de doses plus élevées (2 grammes/kg de poids corporel). Cette méningite non infectieuse débute habituellement au bout de quelques heures à 2 jours après le traitement par immunoglobulines intraveineuses telles que Privigen. Une éventuelle méningite non infectieuse guérira sans séquelles, quelques jours après l'arrêt du traitement.
- On a observé une anémie, une destruction des globules sanguins et une diminution du nombre de globules blancs chez plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 sur 10, traité par Privigen. Les produits à base d'immunoglobulines intraveineuses tels que Privigen peuvent contenir des anticorps contre certains groupes sanguins, qui peuvent détruire les globules rouges. Ainsi, une anémie relativement rapide peut se développer suite à un traitement par immunoglobulines intraveineuses. On a décrit de rares cas de patients dont les reins ont moins bien fonctionné, ou qui ont développé une insuffisance rénale suite à cette destruction du sang, de même qu'une coagulation généralisée du sang dans tous les vaisseaux, voire un décès. Cette destruction du sang est plus susceptible de se produire si on donne des doses élevées en une fois, ou réparties sur plusieurs jours, si le patient est de groupe sanguin A ou AB, et si le patient présente une réaction inflammatoire. Étant donné que ceci est fréquemment signalé chez des patients d'un groupe sanguin autre que O, qui reçoivent une dose élevée, il est recommandé d'être particulièrement vigilant dans ces cas. Après l'administration de Privigen, vous serez surveillé attentivement à la recherche de signes de destruction du sang. On observe parfois une augmentation du nombre de plaquettes.
- Une hypersensibilité à Privigen est fréquemment observée, soit chez plus de 1 patient sur 100. L'hypersensibilité peut se manifester par : réactions cutanées (éruption, démangeaisons, urticaire, rougeur, desquamation de la peau ou éruption sous la forme de vésicules), frissons, maux de tête, vertiges, fièvre, vomissements, nausées (très fréquentes), douleurs articulaires, douleurs musculaires (crampes musculaires, raideur du squelette) et douleurs modérées dans le bas du dos, en rapport avec l'administration de Privigen. Privigen est une immunoglobuline humaine normale et, dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une baisse de la tension artérielle entraînant une réaction allergique grave, même chez des patients qui avaient précédemment bien toléré un traitement au moyen d'immunoglobulines humaines normales.
- Des maux de tête, incluant des douleurs dues à une sinusite, des migraines et des céphalées de tension sont très fréquents (chez plus de 1 patient sur 10, traité par Privigen). Des vertiges sont fréquents. On observe parfois de la somnolence et des tremblements.

- Des douleurs s'observent très fréquemment. Il peut s'agir de : maux de dos, douleurs dans les membres, les articulations, la nuque, de maux de gorge, d'un rétrécissement de la gorge ou de formation de vésicules dans la bouche et la gorge.
- On observe souvent une tension artérielle élevée, des bouffées congestives, des bouffées de chaleur, une courtesse d'haleine et une tension artérielle basse.
- Les vomissements, diarrhées et maux de ventre sont fréquents.
- Un ictère (excès de bilirubine dans le sang, hyperbilirubinémie) est fréquemment observé, soit chez ≥ 1 patient traité sur 100.
- La fatigue et la faiblesse musculaire sont fréquentes après l'administration de Privigen.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thrombo-embolies : des éléments indiquent qu'il existe un lien entre l'administration de Privigen et la formation de caillots de sang (thrombose) qui peuvent boucher les vaisseaux, et entraîner une crise cardiaque, une thrombose cérébrale, un caillot de sang dans les vaisseaux pulmonaires et une thrombose des veines profondes des jambes. Ceci est vraisemblablement dû au fait que le sang des patients à risque est devenu « plus épais » suite à l'administration des immunoglobulines. La prudence est donc de rigueur lors de la prescription et de l'administration de Privigen à des patients obèses et à des patients courant un risque accru d'incidents liés à des caillots de sang (patients âgés, hypertendus, diabétiques et ayant un antécédent de maladies vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, patients souffrant de maladies acquises ou héréditaires caractérisées par une tendance accrue à la coagulation, patients immobilisés pendant des périodes prolongées (alitement), patients ayant un volume de liquide et de sang trop faible dans l'organisme et patients souffrant de maladies qui augmentent la viscosité du sang). Chez les patients à risque d'événements thrombo-emboliques, Privigen doit être administré à la vitesse et à la dose les plus faibles possibles en pratique.

Insuffisance rénale aiguë : on a signalé des cas d'insuffisance rénale aiguë (forte diminution du fonctionnement des reins) chez des patients traités par immunoglobulines intraveineuses. Dans la plupart des cas, on a pu retrouver des facteurs de risque, comme une diminution préexistante du fonctionnement rénal, un diabète, une trop faible quantité de liquides corporels, l'excès de poids, l'administration concomitante de médicaments ayant un effet négatif sur la fonction rénale ou l'âge supérieur à 65 ans. En cas de diminution de la fonction rénale, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Privigen. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, les administrations d'immunoglobulines intraveineuses doivent être espacées le plus possible, et il faut utiliser la dose la plus faible possible.

Affection pulmonaire aiguë due à la transfusion ou TRALI (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel) : dans de très rares cas, on peut observer une accumulation de liquide dans les poumons, qui n'est pas due à une affection cardiaque, après un traitement par immunoglobulines intraveineuses, comme Privigen. Le TRALI se caractérise par une détresse respiratoire, l'accumulation de liquide dans les poumons, un faible taux d'oxygène dans le sang, une fonction normale du ventricule gauche et de la fièvre. Les symptômes apparaissent généralement entre 1 et 6 heures après l'administration. Le TRALI peut être traité au moyen de l'administration d'oxygène et d'un soutien respiratoire adéquat.

Influence sur certains tests sanguins : après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du titre des différents anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut produire des résultats faussement positifs lors de certaines analyses sanguines. La transmission passive d'anticorps contre certaines substances présentes sur les globules rouges, p. ex. A, B, D, peut fausser certains tests sanguins de recherche d'anticorps contre les globules rouges, comme le test direct à l'antiglobuline (DAT, test de Coombs direct).

Agents transmissibles : Privigen est constitué de plasma humain. Pour éviter les infections dues à l'utilisation de médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, on recourt à certaines mesures lors de la fabrication de ces médicaments. Ces mesures consistent notamment en une sélection soigneuse des donateurs de sang, un contrôle de chaque don individuel et des mélanges de poches à la recherche de signes spécifiques d'infection, et des étapes de production efficaces pour inactiver/éliminer les virus. Malgré toutes ces précautions, le risque de transmission de substances infectieuses ne peut être totalement exclu lorsqu'on administre des médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes. On suppose que les mesures prises sont efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (HBV) et le virus de l'hépatite C (HCV) ainsi que contre des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (HAV) et le Parvovirus

Medical Need Program Privigen in AVWS- document d'information et consentement éclairé, version 2, datée

30/09/2022 CSL Behring nv/sa, Bedrijvenlaan 11, 2800 Mechelen

B19. On dispose d'une expérience clinique rassurante quant à l'absence de transmission de l'hépatite A ou du Parvovirus B19 par les immunoglobulines, et on suppose également que le taux d'anticorps contribue de manière importante à la sécurité.

D'autres risques et désagréments encore actuellement inconnus pourraient également survenir. Pour cette raison, il est très important de signaler le plus rapidement possible tout nouveau problème de santé éventuel au médecin, et ce, que ce problème soit ou non – selon vous – lié au médicament Privigen.

C : Contraception, grossesse et allaitement

Participant(e)s :

Les conséquences de l'utilisation de Privigen pour un enfant à naître ou un nouveau-né ne sont pas tout à fait connues. La sécurité de l'utilisation de Privigen pendant la grossesse dans l'espèce humaine n'a pas été établie dans des études cliniques contrôlées, et ce produit ne peut donc être administré qu'avec une extrême prudence aux femmes enceintes et aux femmes qui allaitent. Il est démontré que les immunoglobulines intraveineuses traversent le placenta et se retrouvent dans la circulation de l'enfant à naître, et ce, de manière croissante au cours du troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère l'absence d'effets néfastes sur l'évolution de la grossesse pour l'enfant à naître ou le nouveau-né. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent contribuer à la protection des nouveau-nés contre les infections. L'expérience clinique avec les immunoglobulines indique l'absence d'effets néfastes sur la fertilité.

Participant(s) : l'expérience clinique avec les immunoglobulines indique l'absence d'effets néfastes sur la fertilité.

Autres traitements

Il existe d'autres traitements pour votre affection.

La desmopressine est un médicament qui libère le facteur von Willebrand – la protéine de coagulation dont vous manquez – au départ des réserves encore présentes dans l'organisme. Des études ont démontré que la desmopressine augmente temporairement le taux de facteur von Willebrand, mais que cet effet est éphémère. Il se peut que la desmopressine seule ne suffise pas pour arrêter ou contrôler une hémorragie.

Des produits contenant du facteur de coagulation VIII (huit) et du facteur von Willebrand peuvent également être administrés pour augmenter rapidement votre taux de facteur von Willebrand ainsi que le taux de facteur de coagulation VIII. L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques, mais ces produits ont une courte durée d'action et, seuls, ils ne sont dès lors pas toujours suffisants pour traiter une hémorragie.

Plasmaphérèse ou immunoadsorption : la plasmaphérèse est un traitement médical lors duquel on élimine le propre plasma du patient, mais pas les globules qu'il contient. Le sang prélevé est séparé, après quoi on réinjecte au patient ses propres globules. Cette procédure implique parfois l'utilisation d'un appareil de dialyse dans lequel on place un filtre, au lieu d'un dialyseur, qui sépare le plasma des globules. Les minuscules trous du filtre sont trop petits pour laisser passer les globules. La plasmaphérèse est utilisée dans des cas où le sang du patient contient des anticorps néfastes pour lui et lorsque d'autres traitements n'ont pas été assez efficaces. L'immunoadsorption est un traitement d'épuration du sang grâce auquel il est possible d'éliminer des anticorps spécifiques du plasma. En cas d'hémorragie grave, il peut être nécessaire de combiner ce traitement avec l'administration de facteurs de coagulation afin que le taux de facteur von Willebrand augmente rapidement dans le sang.

Le facteur de coagulation VII activé (sept) est un produit qui entraîne également la coagulation du sang et qui peut donc contrôler ou arrêter une hémorragie due à un syndrome de von Willebrand acquis.

Les médicaments antifibrinolytiques comme l'acide tranexamique améliorent la coagulation du sang et peuvent être associés à la desmopressine et aux produits à base de facteur von Willebrand pour limiter

les pertes de sang durant une intervention chirurgicale ou arrêter des hémorragies comme des saignements gastro-intestinaux ou des hémorragies des voies urinaires. En cas de petits saignements dans ces organes, l'acide tranexamique seul peut suffire.

Chimiothérapie et immunosuppresseurs : le syndrome de von Willebrand acquis peut être la conséquence d'une affection maligne ou immunologique diagnostiquée chez vous. Le traitement de cette maladie par une chimiothérapie ou des médicaments immunosuppresseurs peut avoir un effet bénéfique sur les symptômes du syndrome de von Willebrand acquis.

Le médecin investigateur discutera de ces traitements avec vous.

Pour le moment, en Belgique, il n'existe aucun traitement spécifique approuvé par les autorités pour votre affection.

Arrêt de la participation à ce programme

Votre participation est volontaire. Vous avez le droit d'arrêter de participer à ce programme, quelle qu'en soit la raison, et sans devoir vous justifier. Il peut par contre être utile que le médecin sache si vous vous retirez parce que les contraintes du traitement sont trop importantes (p. ex. trop d'effets indésirables). Il est aussi possible que le médecin mette fin à votre participation à ce programme parce que vous êtes enceinte ou parce qu'il pense que c'est le mieux pour votre santé. Il arrive parfois que les autorités compétentes nationales ou les comités d'éthique qui avaient initialement approuvé ce programme ou le promoteur interrompent le programme.

Traitement après l'arrêt de l'étude

Dans toutes les situations de retrait mais également lorsque le temps de participation prévu est terminé, votre médecin évaluera votre état de santé et vous prescrira le meilleur traitement disponible.

Si vous participez à ce programme, nous vous demandons :

- De collaborer pleinement au bon déroulement correct du programme médical d'urgence.
- De ne masquer aucune information relative à votre état de santé, aux médicaments que vous prenez ou aux symptômes que vous ressentez.

Vous devez également savoir que :

- pour votre sécurité, il est souhaitable que votre médecin généraliste ou d'autres médecins en charge de votre suivi soient informés de votre participation à ce programme. Nous vous demanderons de donner votre accord à ce sujet. Si vous ne désirez pas que ces médecins soient informés, nous respecterons votre choix.

- pour pouvoir participer à ce programme et pour votre propre sécurité, vous devez accepter que le médecin traitant informe les différents médecins en charge de votre suivi de votre participation. Vous devez confirmer que vous marquez votre accord à ce sujet dans le formulaire de consentement.

Contact

Si vous souhaitez d'informations supplémentaires, mais aussi en cas de problèmes ou si vous vous faites du souci, vous pouvez contacter le Pr Dr. Peter Verhamme au numéro 016 34 34 91 ou 016 33 22 11.

En dehors des heures de consultation, adressez-vous présenter aux urgences de votre hôpital et signaler que vous participez à un programme médical d'urgence. Votre dossier contiendra les informations utiles au médecin de garde en rapport avec ce programme médical d'urgence.

Titre du programme médical d'urgence : [Programme médical d'urgence avec Privigen dans le traitement des troubles de coagulation chez des patients atteints du syndrome de von Willebrand acquis, qui ne peuvent pas être traités de manière adéquate par desmopressine et/ou des concentrés contenant le facteur de von Willebrand](#)

II Consentement éclairé

Participant(e)

Je déclare avoir été informé(e) de la nature, le but, de la durée, des avantages et risques éventuels de ce programme ainsi que de ce qu'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information et de ses annexes.

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

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'y ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.

J'ai compris que ma participation à ce programme est volontaire et que je suis libre d'y mettre fin à tout moment, sans que cela ne modifie mes relations avec l'équipe thérapeutique en charge de ma santé.

J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant ma participation à ce programme médical d'urgence et que le médecin et le promoteur se portent garant de la confidentialité de ces données, conformément à la législation belge en vigueur en la matière.

Je consens au traitement de mes données personnelles selon les modalités décrites à la rubrique consacrée au respect de la confidentialité (annexe III).

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

J'ai reçu une copie du document d'information destiné aux participants et du consentement éclairé.

Nom, prénom, date et signature du participant/de la participante :

Représentant légal

Je déclare que j'ai été informé qu'on m'a demandé de prendre une décision de participation à ce programme médical d'urgence de la personne que je représente au mieux de ses intérêts et en tenant compte de sa probable volonté. Mon consentement s'applique à tous les points repris dans le formulaire de consentement destiné au patient.

Incapacité temporaire

J'ai également été informé que dès que la situation clinique le permettra, la personne que je représente sera mise au courant de sa participation à ce programme médical d'urgence et libre à ce moment de consentir à poursuivre cette participation ou d'y mettre un terme en signant ou refusant de signer le présent document de consentement.

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

Nom, prénom et lien de parenté avec la personne représentée :

Date et signature du représentant légal

Témoignage / Interprète

J'ai été présent durant l'entièreté du processus d'information au patient et je confirme que les informations au sujet des objectifs et des procédures du programme ont été fournies de manière adéquate, que le participant (ou son représentant légal) a apparemment compris le programme et que le consentement à participer au programme a été donné librement.

Nom, prénom et qualité du témoin :

Date et signature du témoin / de l'interprète

Médecin

Je soussignée, Pr Dr. Peter Verhamme, Docteur en Médecine, confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires en rapport avec ce programme, assorties d'un exemplaire du document d'information destiné au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que le patient accepte de participer à ce programme médical d'urgence, et je suis prête à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Nom, prénom, date et signature
du représentant du médecin

Nom, prénom, date et signature
du médecin

Titre de l'étude : Programme médical d'urgence avec Privigen dans le traitement des troubles de coagulation chez de patients atteints du syndrome de von Willebrand acquis, qui ne peuvent pas être traités de manière adéquate par desmopressine et/ou des concentrés contenant le facteur de von Willebrand

III Informations complémentaires

1. Informations complémentaires au sujet de l'organisation de ce programme médical d'urgence

Ce programme médical d'urgence n'est pas une étude clinique.

2. Informations complémentaires au sujet des risques inhérents à la participation à ce programme médical d'urgence

L'administration de Privigen peut engendrer des effets indésirables tels que frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, douleurs articulaires, hypotension et lombalgies modérées en rapport avec l'administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines, incluant Privigen.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales, telles que Privigen, peuvent provoquer une chute brutale de la tension artérielle et, dans des cas isolés, une réaction allergique grave, même si le patient n'avait pas présenté d'hypersensibilité lors d'une administration précédente.

L'utilisation d'immunoglobulines humaines normales, telles que Privigen, a été associée à des cas de méningite aseptique réversible et à de rares cas de réactions cutanées transitoires.

Après l'administration de doses plus élevées (1-2 g/kg de poids corporel par jour), on a observé des réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez des patients d'un groupe sanguin différent du groupe O. Dans de rares cas, après un traitement par immunoglobulines intraveineuses à doses élevées, notamment Privigen, on peut observer une anémie nécessitant une transfusion. On a également observé une diminution de la fonction rénale et/ou une insuffisance rénale aiguë.

Six études cliniques ont été menées avec Privigen chez des patients atteints de maladies provoquées par une baisse de l'immunité, une maladie auto-immune caractérisée par une diminution des plaquettes et une affection neurologique provoquant des inflammations des fibres nerveuses. En tout, 484 patients ont été évalués dans ces études.

La plupart des effets indésirables observés dans les six études cliniques étaient d'intensité légère à modérée.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables rapportés lors des six études cliniques. Ils sont présentés par classes de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont les suivantes : très fréquent signifie chez plus de 1 patient sur 10 ($\geq 1/10$), fréquent signifie chez plus de 1 patient sur 100 mais moins de 1 sur 10 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), comme l'indique le tableau ci-dessous. La fréquence des effets indésirables notifiés spontanément depuis la mise sur le marché de Privigen est reprise dans la catégorie « indéterminée ».

Très fréquent	Chez plus de 1 patient sur 10
Fréquent	Chez plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 sur 10
Peu fréquent	Chez plus de 1 patient sur 1000, mais moins de 1 sur 100
Rare	Chez plus de 1 patient sur 10 000, mais moins de 1 sur 1000
Très rare	Chez moins de 1 patient sur 10 000

Tableau des effets indésirables :

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Méningite aseptique	peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, hémolyse, leucopénie	fréquent
	Anisocytose ou microcytose, thrombopénie	peu fréquent

Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	fréquent
	Réaction allergique grave	indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées, y compris céphalées dues à une sinusite, migraine, plaintes au niveau de la tête et céphalées de tension	très fréquent
	Vertiges	fréquent
	Somnolence, tremblements	peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie	peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension, bouffées congestives (bouffées de chaleur) et hypotension	fréquent
	Formation de caillots de sang, embolie, inflammation des vaisseaux sanguins	peu fréquent
	Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel	indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (avec douleurs thoraciques, plaintes au niveau de la poitrine, difficultés respiratoires)	fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	très fréquent
	Vomissements, diarrhée, douleurs abdominales	fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévation de la bilirubine (un produit de dégradation des globules rouges) dans le sang	fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections de la peau (y compris éruption, prurit, urticaire, formation de vésicules, rougeur, desquamation cutanée)	fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgies (crampes musculaires, raideur des muscles squelettiques, douleurs musculosquelettiques)	fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs (y compris douleurs dorsales, douleurs dans les membres, arthralgies, douleurs dans la nuque, douleurs faciales), fièvre (y compris frissons), syndrome grippal (y compris inflammation du nez et de la gorge, douleurs dans la gorge et le larynx, vésicules dans la bouche et la gorge, rétrécissement de la gorge)	très fréquent
	Fatigue (y compris faiblesse musculaire)	fréquent
	Douleurs au site d'injection	peu fréquent
Investigations	Diminution du nombre de globules rouges, test de Coombs direct positif, élévation des enzymes hépatiques	fréquent

Les effets indésirables suivants peuvent survenir très rarement :

Thrombo-embolies : des éléments indiquent qu'il existe un lien entre l'administration de Privigen et la formation de caillots de sang (thrombose) qui peuvent boucher les vaisseaux, et entraîner une crise cardiaque, une thrombose cérébrale, un caillot de sang dans les vaisseaux pulmonaires (embolie pulmonaire) et une thrombose des veines profondes des jambes. Ceci est vraisemblablement dû au fait que le sang des patients à risque est devenu « plus épais » suite à l'administration des immunoglobulines. La prudence est donc de rigueur lors de la prescription et de l'administration de Privigen à des patients obèses et à des patients courant un risque accru d'incidents liés à des caillots de sang (patients âgés, hypertendus, diabétiques et ayant un antécédent de maladies vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, patients souffrant de maladies acquises ou héréditaires caractérisées par une tendance accrue à la coagulation, patients immobilisés pendant des périodes prolongées (alitement), patients ayant un volume de liquide et de sang trop faible dans l'organisme et patients

souffrant de maladies qui augmentent la viscosité du sang. Chez les patients à risque d'événements thrombo-emboliques, Privigen doit être administré à la vitesse et à la dose les plus faibles possibles en pratique.

Insuffisance rénale aiguë : on a signalé des cas d'insuffisance rénale aiguë (forte diminution du fonctionnement des reins) chez des patients traités par immunoglobulines intraveineuses. Dans la plupart des cas, on a pu retrouver des facteurs de risque, comme une diminution préexistante du fonctionnement rénal, un diabète, une trop faible quantité de liquides corporels, l'excès de poids, l'administration concomitante de médicaments ayant un effet négatif sur la fonction rénale ou l'âge supérieur à 65 ans. En cas de diminution de la fonction rénale, il faut envisager l'arrêt de l'administration de Privigen. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, les administrations d'immunoglobulines intraveineuses doivent être espacées le plus possible, et il faut utiliser la dose la plus faible possible.

Affection pulmonaire aiguë due à la transfusion ou TRALI (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel) : dans de très rares cas, on peut observer une accumulation de liquide dans les poumons, qui n'est pas due à une affection cardiaque, après un traitement par immunoglobulines intraveineuses, comme Privigen. Le TRALI se caractérise par une détresse respiratoire, l'accumulation de liquide dans les poumons, un faible taux d'oxygène dans le sang, une fonction normale du ventricule gauche et de la fièvre. Les plaintes et symptômes apparaissent généralement entre 1 et 6 heures après l'administration. Le TRALI peut être traité au moyen de l'administration d'oxygène et d'un soutien respiratoire adéquat.

Influence sur certains tests sanguins : après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire des différents anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut produire des résultats faussement positifs lors de certaines analyses sanguines. La transmission passive d'anticorps contre certaines substances présentes sur les globules rouges, p. ex. A, B, D, peut fausser certains tests sanguins de recherche d'anticorps contre les globules rouges, comme le test direct à l'antiglobuline (DAT, test de Coombs direct).

Agents transmissibles : Privigen est constitué de plasma humain. Pour éviter les infections dues à l'utilisation de médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, on recourt à certaines mesures lors de la fabrication de ces médicaments. Ces mesures consistent notamment en une sélection soigneuse des donneurs de sang, un contrôle de chaque don individuel et des mélanges de poches à la recherche de signes spécifiques d'infection, et des étapes de production efficaces pour inactiver/éliminer les virus. Malgré toutes ces précautions, le risque de transmission de substances infectieuses ne peut être totalement exclu lorsqu'on administre des médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes. On suppose que les mesures prises sont efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (HBV) et le virus de l'hépatite C (HCV) ainsi que contre des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (HAV) et le Parvovirus B19. On dispose d'une expérience clinique rassurante quant à l'absence de transmission de l'hépatite A ou du Parvovirus B19 par les immunoglobulines, et on suppose également que le taux d'anticorps contribue de manière importante à la sécurité.

Contraception, grossesse chez une participante/la partenaire d'un participant de sexe masculin, risques pour l'enfant à naître/l'enfant allaité

Les conséquences de l'utilisation de Privigen pour un enfant à naître ou un nouveau-né ne sont pas tout à fait connues. La sécurité de l'utilisation de Privigen pendant la grossesse dans l'espèce humaine n'a pas été établie dans des études cliniques, et ce produit ne peut donc être administré qu'avec une extrême prudence aux femmes enceintes et aux femmes qui allaitent. Il est démontré que les immunoglobulines intraveineuses traversent le placenta et se retrouvent dans la circulation de l'enfant à naître, et ce, de manière croissante au cours du troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère l'absence d'effets néfastes sur l'évolution de la grossesse pour l'enfant à naître ou le nouveau-né. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent contribuer à la protection des nouveau-nés contre les infections. L'expérience clinique avec les immunoglobulines indique l'absence d'effets néfastes sur la fertilité.

Participants : l'expérience clinique avec les immunoglobulines indique l'absence d'effets néfastes sur la fertilité. Les immunoglobulines humaines sont naturellement présentes dans le corps humain, et un effet

toxique sur le sperme est dès lors peu vraisemblable. Les hommes traités par Privigen ou Sandoglobuline ne doivent pas prendre de mesures contraceptives.

L'investigateur doit être immédiatement informé de la survenue d'une grossesse. Toute grossesse chez une patiente traitée par Privigen doit être signalée à la division pharmacovigilance de CSL Behring par le médecin.

3. Informations complémentaires au sujet de la protection et des droits des participants à un programme médical d'urgence

Comités d'éthique

Ce programme médical d'urgence a été évalué par un comité d'éthique indépendant, à savoir *Ethische Commissie Onderzoek UZ/KULeuven*, qui a émis un avis favorable. Les comités d'éthique ont pour tâche de protéger les personnes qui participent à des études cliniques ou à des programmes médicaux d'urgence. Ils s'assurent vos droits en tant que patient et participant à une étude ou à un programme médical d'urgence sont respectés ou si – en fonction des connaissances actuelles – la balance entre risques et bénéfices reste favorable aux participants, si une étude est scientifiquement pertinente et éthiquement justifiée.

À cet égard, les comités d'éthique émettent un avis, conformément à la loi belge du 7 mai 2004.

En aucun cas, vous ne devez considérer l'avis favorable du Comité d'éthique comme une incitation à participer à ce programme.

Participation volontaire

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

Votre participation à ce programme médical d'urgence est volontaire et doit rester libre de toute contrainte : ceci signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer sans justification, même si vous avez préalablement accepté d'y participer. En aucun cas, votre décision ne modifiera en rien vos relations avec le médecin, ni la qualité de votre prise en charge thérapeutique future.

Si vous acceptez de participer à ce programme, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. Le médecin signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il vous a fourni les informations nécessaires. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

Pour votre sécurité, il est conseillé de prévenir le médecin si vous décidez de mettre fin à votre participation à ce programme médical d'urgence.

Coûts liés à votre participation

Les coûts du traitement par Privigen sont à la charge du donneur d'ordre.

Si vous décidez de participer à ce programme médical d'urgence, ceci n'entraînera donc pas de frais supplémentaires pour vous-même ou votre organisme assureur. Seuls les frais correspondant aux prestations médicales de pratique courante dans votre situation clinique peuvent vous être facturés.

Garantie de confidentialité

Votre participation à ce programme médical d'urgence signifie que vous acceptez que le médecin recueille des données à votre sujet. Vous avez le droit de demander au médecin quelles données il/elle a collecté à votre sujet et à quoi elles vont servir dans le cadre de ce programme médical. Ces données concernent votre situation clinique actuelle, mais aussi certains de vos antécédents médicaux et aux résultats d'examens réalisés dans le cadre d'une prise en charge selon les standards actuels de votre santé. Vous disposez d'un droit de regard sur ces données et vous avez le droit d'y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes¹.

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

Ceci veut dire qu'il s'engage non seulement à ne jamais divulguer votre nom dans le cadre d'une publication ou d'une conférence mais aussi qu'il codera vos données avant de les transmettre au

¹ Ces droits sont déterminés par la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel et par la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient.

gestionnaire de la base des données collectées (identification: Medical Affairs, CSL Behring nv/sa, Bedrijvenlaan 11, 2800 Malines).

Les données personnelles transmises ne contiendront pas d'association d'éléments qui permettraient de vous identifier².

Pour le gestionnaire des données désigné par le donneur d'ordre, les données transmises ne permettent pas de vous identifier. Ce dernier est responsable de la collecte des données recueillies effectuée par tous les médecins qui participent à ce programme médical d'urgence et du traitement et de la protection de ces données, conformément à la loi belge relative à la protection de la vie privée.

Page | 12

Pour contrôler la qualité, il est possible que votre dossier médical soit examiné par des personnes soumises au secret professionnel et désignées par le comité d'éthique, le promoteur ou un bureau d'audit indépendant. Ceci ne peut être fait que dans des conditions strictes, sous la responsabilité du médecin et sous sa supervision (ou celle d'un de ses collaborateurs qu'il aura désignés).

Les données (codées) pourront être transmises aux autorités réglementaires belges ou autres, aux comités d'éthique concernés, à d'autres médecins et/ou à des organismes travaillant en collaboration avec le promoteur.

Votre consentement à participer, implique donc aussi votre consentement à l'utilisation de vos données médicales codées aux fins décrites dans ce document d'information, et à leur transmission aux personnes et/ou institutions susmentionnées. Le promoteur s'engage à utiliser les données collectées uniquement dans le cadre du programme auquel vous participez.

Si vous retirez votre consentement à participer, les données codées déjà collectées avant votre interruption seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne sera transmise au promoteur.

Nous vous demandons de signaler tout nouveau problème de santé éventuel au médecin, avant de consulter un autre médecin, de prendre un autre médicament ou de subir un autre traitement médical. Si, pour quelque raison que ce soit, vous consultez un autre médecin durant ce programme médical d'urgence, vous devez lui signaler que vous participez à un programme médical d'urgence. Cela peut être important pour un diagnostic et un traitement corrects de vos symptômes.

² La banque de données reprenant les résultats d'étude/d'examen ne contient donc aucun élément permettant d'établir une relation, comme vos initiales, votre sexe et votre date de naissance complète (16/03/2018).

Titel van het programma: [Medisch noodprogramma met Privigen \(humaan immunoglobuline\) voor de behandeling van bloedingsstoornissen bij patiënten met verworven syndroom van von Willebrand, die niet adequaat kunnen behandeld worden met desmopressine en/of VWF- bevattende concentraten.](#)

Opdrachtgever: [CSL Behring nv/sa, Bedrijvenlaan 11, 2800 Mechelen](#)

Onderzoeksinstelling: [Universitaire ziekenhuizen Leuven,](#)

Comité voor Medische Ethiek: [Katholieke Ziekenhuizen Leuven comité voor medische ethiek, Herestraat 49, 3000 Leuven](#)

Lokale artsen-onderzoekers: [Prof. Dr. Peter Verhamme](#)

I Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding

Uw arts stelt u een behandeling voor met Privigen voor 'verworven von Willebrand syndroom'.

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

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

Deze behandeling kadert in een Medisch Noodprogramma dat tot doel heeft om Privigen beschikbaar te maken voor patiënten zoals uzelf, wanneer geen andere afdoende behandeling beschikbaar is en die, in de opinie en de klinische beoordeling van de behandelend arts, baat zou hebben bij een behandeling met dit geneesmiddel.

Er werd goedkeuring bekomen voor het op de markt brengen van Privigen in andere indicaties, maar een aanvraag tot goedkeuring voor de behandeling van verworven von Willebrand syndroom werd niet ingediend door de producent van Privigen.

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

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

Aanvullende informatie over "Rechten van de deelnemer aan een klinische studie" vindt u in bijlage III.3.

Doelstelling en beschrijving van het studieprotocol

Uw arts stelt voor om u te behandelen via dit medisch noodprogramma met Privigen. Geschat wordt dat in België ongeveer 10 patiënten in aanmerking komen voor deelname aan dit medisch noodprogramma.

De bedoeling van dit medisch noodprogramma is het ter beschikking stellen van Privigen om bloedingen die veroorzaakt worden door verworven von Willebrand syndroom, te behandelen of te voorkomen. Daarom komen alleen patiënten met aangetoonde en bewezen verworven von Willebrandsyndroom in aanmerking voor dit programma. Patiënten die overgevoelig zijn voor Privigen of de bestanddelen (L-proline en water voor injectie) komen niet in aanmerking voor deelname aan dit programma.

Dit programma is geen klinische studie. Privigen en andere intraveneuze immunoglobulines worden al geruime tijd gebruikt in de behandeling van verworven syndroom van von Willebrand. Een klinische studie werd reeds uitgevoerd en er zijn veel publicaties over de doeltreffendheid van humane immunoglobulines in de behandeling van verworven von Willebrandsyndroom.

Risico's en ongemakken

A: Wisselwerking met andere geneesmiddelen of andere wisselwerkingen

Privigen mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplossingen of verdunningsmiddelen, behalve met water voor injectie. Het gebruik van Privigen is tegenaangewezen bij patiënten die overgevoelig of allergisch zijn aan humane immunoglobulinen, L-proline of water voor injectie. Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Deze kunnen optreden bij patiënten met antistoffen tegen immuunglobuline A.

Na een infusie met immunoglobulines kan een tijdelijke stijging van de titer van de verschillende passief overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt leiden tot vals positieve resultaten bij serologisch onderzoek. Passieve overdracht van antistoffen tegen antigenen op rode bloedcellen kan interfereren met bepaalde serologische testen voor rode bloedcel antistoffen.

B: Bijwerkingen van het geneesmiddel

Alle geneesmiddelen hebben zowel bekende als onvoorspelbare bijwerkingen. Hoewel vroegere onderzoeken hebben aangetoond dat het geneesmiddel dat in het kader van dit programma wordt gebruikt, algemeen goed wordt verdragen, is het mogelijk dat u de hiernavolgende bijwerkingen zal ondervinden.

- Hersenvliesontsteking die niet door een virus of bacterie veroorzaakt wordt (niet –infectieuze hersenvliesontsteking) komt voor bij minder dan 1 patiënt op 100, maar bij meer dan 1 per 1000 patiënten behandeld met Privigen, voornamelijk bij toediening van hogere doses (2 gram/kg lichaamsgewicht). Deze niet-infectieuze hersenvliesontsteking begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na de behandeling met intraveneuze immunoglobulinen zoals Privigen. Indien niet-infectieuze hersenvliesontsteking zou optreden zal enkele dagen na het stoppen van de behandeling herstel optreden zonder gevolgen.
- Bloedarmoede, afbraak van bloedcellen en vermindering van het aantal witte bloedcellen werd gezien bij meer dan 1 op 100, maar minder dan 1 op 10 patiënten behandeld met Privigen. Intraveneuze immunoglobuline-producten zoals Privigen kunnen antistoffen tegen bloedgroepen bevatten die rode bloedcellen kunnen afbreken. Relatief snel optredende bloedarmoede door behandeling met intraveneuze immuunglobulines kan zich zo ontwikkelen. Er zijn zeldzame gevallen van patiënten die door deze bloedafbraak minder goed werkende nieren of zelfs nierfalen hebben, veralgemeende stolling van bloed in alle bloedvatjes of zelfs overlijden. Wanneer hoge doses worden gegeven als één enkele toediening of verdeeld over verschillende dagen, wanneer de patiënt bloedgroep A of AB heeft, en wanneer de patiënt een ontstekingsreactie heeft, is er meer risico op het krijgen van deze bloedafbraak. Omdat dit voorval vaak is gemeld bij patiënten met een andere bloedgroep dan O die een hoge dosis krijgen, wordt aanbevolen in deze gevallen extra oplettend te zijn. Na het toedienen van Privigen zal u nauwzettend gecontroleerd worden op tekenen van bloedafbraak. Een verhoogd aantal bloedplaatjes wordt soms gezien.
- Overgevoeligheid voor Privigen wordt vaak gezien, dat wil zeggen bij meer dan meer dan 1 patiënt op 100. Overgevoeligheid kan zich uiten in huidreacties (huiduitslag, jeuk, netelroos, roodheid, huidafschilfering of uitslag onder vorm van blaasjes), rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, misselijkheid (zeer vaak), gewrichtspijn, spierpijn (spierkrampen, skeletspierstijfheid) en matige lage rugpijn in samenhang met de toediening van Privigen. Privigen is een normaal menselijk immunoglobuline en normale humane immunoglobulines kunnen in zeldzame gevallen een daling in de bloeddruk veroorzaken met een ernstige allergische reactie tot gevolg, zelfs bij patiënten die voorheen een behandeling met normaal humaan immunoglobuline goed hadden verdragen.
- Hoofdpijn, waaronder sinushoofdpijn, migraine en spanningshoofdpijn komt zeer vaak voor (bij meer dan 1 patiënt op 10 die behandeld wordt met Privigen). Duizeligheid komt vaak voor. Slaperigheid en beven komen soms voor.
- Pijn komt zeer vaak voor; dit kan zijn: rugpijn, pijn in de ledematen, gewrichtspijn, nekpijn, keelpijn, vernauwing van de keel, blaarvorming in de mond-en keelholte.
- Hoge bloeddruk, blozen, opvliegers, kortademigheid en lage bloeddruk komen vaak voor.

- Braken, diarree en buikpijn komen vaak voor.
- Geelzucht (te veel bilirubine in het bloed, hyperbilirubinemie) wordt vaak gezien, dat wil zeggen bij 1 patiënt of meer per 100 behandelde patiënten.
- Vermoeidheid en spierzwakte komen vaak voor na toediening van Privigen.

Voorzorgen bij gebruik en bijzondere waarschuwingen

Trombo-embolie: Er zijn aanwijzingen dat er een verband is tussen Privigen-toediening en vorming van bloedklonters (trombose) die vaten kunnen opstoppen, zoals hartinfarct, beroerte, klonters in longbloedvaten en verstopping van de diepe aders in de benen door een bloedklonters. Dit komt omdat het bloed van de risicopatiënten vermoedelijk 'dikker' is geworden door de toediening van de immuunglobulines. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het voorschrijven en toedienen van Privigen bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten die verhoogd risico hebben op bloedklontervoorvallen (hoge leeftijd, hoge bloeddruk, suikerziekte en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde bloedstollingsneiging, patiënten met langdurige perioden van te weinig beweging (bedlegerigheid), patiënten met een te laag volume vloeistof en bloed in het lichaam en patiënten met ziekten die de stroperigheid van het bloed verhogen. Bij patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen, moet Privigen met de laagste infusiesnelheid en de laagste dosis die praktisch mogelijk is, worden toegediend.

Acuut nierfalen: Er zijn gevallen gemeld van acuut optredend nierfalen (sterk verminderde werking van de nieren) bij patiënten die intraveneuze immunoglobuline-behandeling kregen. In de meeste gevallen konden risicofactoren worden aangewezen, zoals reeds aanwezige verminderde nierwerking, suikerziekte, te lage hoeveelheid lichaamsvocht, overgewicht, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een negatief effect op de nierwerking hebben of een leeftijd boven de 65 jaar. Bij verminderde nierwerking moet stopzetting van de Privigen-toediening worden overwogen. Bij patiënten met risico op acuut nierfalen moeten intraveneuze immunoglobuline-producten worden toegediend met zoveel mogelijk tijd tussen 2 toedieningen en een zo laag mogelijke dosis.

Acute longbeschadiging door transfusie of TRALI: Vocht op de longen dat niet door een hartaandoening wordt veroorzaakt kan in zeer zeldzame gevallen optreden na een behandeling met intraveneuze immunoglobuline-producten, waaronder Privigen. TRALI wordt gekenmerkt door ernstige ademnood, vochtophoping in de longen, een laag zuurstofgehalte in het bloed, normale werking van de linkerhartkamer en koorts. De symptomen treden doorgaans op binnen 1 tot 6 uur na de behandeling. TRALI kan worden behandeld met zuurstoftherapie en adequate ademhalingsondersteuning.

Invloed op bepaalde bloedtesten: Na toediening van immunoglobulines kan tijdelijke stijging in de verschillende passief overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt leiden tot valse resultaten in bepaalde bloedtesten. Passieve overdracht van antistoffen tegen bepaalde stoffen op rode bloedcellen, bijv. A, B, D, kan bepaalde bloedtesten op antistoffen tegen rode bloedcellen vertekenen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare agentia: Privigen is gemaakt van menselijk plasma. Om infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die zijn vervaardigd uit menselijk bloed of plasma te voorkomen, worden bepaalde maatregelen toegepast bij het maken van deze geneesmiddelen. Deze maatregelen zijn onder meer het zorgvuldig kiezen van bloeddonoren, controle van afzonderlijke bloeddonaties en verzamelde donaties op specifieke tekenen van infectie en doeltreffende productiestappen voor het onschadelijk maken/verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het overdragen van infectieuze stoffen niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn vervaardigd uit menselijk bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige ziekteverwekkers. De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn tegen omhulde virussen zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV) en voor de niet-omhulde virussen zoals het hepatitis A-virus (HAV) en het parvovirus B19. Er bestaat geruststellende klinische ervaring met betrekking tot het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de veiligheid.

Ook is het mogelijk dat zich andere risico's en ongemakken voordoen die op dit moment nog onbekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk

aan de arts te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met het geneesmiddel Privigen of niet.

C: Contraceptie, zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwelijke deelnemers:

De gevolgen van het gebruik van Privigen voor het ongeboren kind of voor de zuigeling zijn niet volledig gekend. De veiligheid van Privigen gebruikt tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Van intraveneuze immunoglobuline-producten is aangetoond dat ze door de moederkoek passeren naar de bloedsomloop van de ongeboren baby, en dit in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap bij de ongeboren baby of de pasgeborene. Immunoglobulines worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen bijdragen aan de bescherming van pasgeborenen tegen infecties. De klinische ervaring met immunoglobulinen wijst erop dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid.

Mannelijke deelnemers: De klinische ervaring met immunoglobulinen wijst erop dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid.

Andere behandelingen

Er bestaan andere behandelingen voor uw aandoening.

Desmopressine is een geneesmiddel dat von Willebrand factor, het stollingseiwit dat bij u in een te laag gehalte voorkomt, vrijzet uit reserves die nog aanwezig zijn in het lichaam. In studies werd aangetoond dat desmopressine het von Willebrand-factor-gehalte tijdelijk verhoogt, maar het effect is kortdurend. Vaak is desmopressine alleen niet voldoende om een bloeding te stoppen of onder controle te krijgen.

Stollingseiwit-producten die stollingsfactor VIII (acht) en von Willebrandfactor bevatten kunnen ook worden toegediend om snel uw von Willebrand factor-gehalte en het gehalte aan stollingsfactor VIII te verhogen. In klinische studies werd de doeltreffendheid aangetoond, maar deze producten hebben een korte werkingsduur en zijn daarom niet altijd voldoende als enige behandeling in geval van een bloeding.

Plasmaferese of immunoabsorptie: Plasmaferese is een geneeskundige behandeling waarbij het eigen bloedplasma van de patiënt wordt verwijderd, maar de zich erin bevindende bloedcellen niet. Afgetapt bloed wordt gescheiden waarna de patiënt de eigen bloedcellen weer terugkrijgt. Het gebeurt soms met een dialysetoestel waarin in plaats van een kunstnier een filter geplaatst wordt dat het plasma van de bloedcellen scheidt. De minuscule gaatjes in het filter zijn te klein om bloedcellen door te laten. Plasmaferese wordt wel gebruikt in situaties waarbij het bloed van de patiënt antistoffen bevat die hemzelf schaden en waarbij andere behandelingen niet voldoende helpen. Immunoabsorptie is een bloedzuiverende behandeling waarbij het mogelijk is om specifieke antilichamen uit het plasma te verwijderen. Bij een ernstige bloeding kan het nodig zijn om deze behandeling te combineren met stollingseiwit-producten opdat het von Willbrand factorgehalte in het bloed snel zou stijgen.

Geactiveerde stollingsfactor VII (zeven) is een stollingseiwit-product dat ook leidt tot het stollen van bloed en dus een bloeding, veroorzaakt door verworven ziekte van von Willebrand, kan controleren of stoppen.

Antifibrinolytische geneesmiddelen zoals tranexaminezuur verbeteren de stolling van het bloed en kunnen samen met desmopressine en von Willebrand-factorproducten gebruikt worden om bloedverlies tijdens een chirurgische ingreep te beperken of om bloedingen zoals maagdarmlbloedingen of bloedingen in de urinewegen te stoppen. Voor kleine bloedingen in deze organen, kan tranexaminezuur alleen voldoende zijn.

Chemotherapie en immuunonderdrukkende geneesmiddelen: verworven ziekte van von Willebrand kan een gevolg zijn van een kwaadaardige of immunologische ziekte die bij u werd vastgesteld. Het behandelen van deze ziekte met chemotherapie of immuunonderdrukkende geneesmiddelen kan een gunstig effect hebben op de symptomen van verworven ziekte van von Willebrand.

De arts-onderzoeker zal deze behandelingen met u bespreken.

Op dit moment is er in België geen door de overheid goedgekeurde specifieke behandeling beschikbaar voor uw aandoening.

Stopzetting van de deelname aan dit programma

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan het programma om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten. Wel kan het voor de arts nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt omdat de aan behandeling verbonden beperkingen te zwaar zijn (bijvoorbeeld te veel onaangename bijwerkingen). Het is ook mogelijk dat de arts uw deelname aan dit programma stopzet om andere redenen of omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid. Ook gebeurt het soms dat de bevoegde nationale autoriteiten, de ethische comités die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor dit programma het programma stopzetten.

Behandeling na stopzetting van de studie

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

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

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van het medisch noodprogramma.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.

U moet eveneens weten dat:

- het voor uw veiligheid aanbevolen is om uw huisarts of andere behandelende artsen die bij uw behandeling betrokken zijn te informeren over uw deelname aan dit programma. Wij vragen u om hiervoor uw toestemming te geven. Indien u niet wenst dat zij hierover worden geïnformeerd, zullen wij uw keuze respecteren.

- om te kunnen deelnemen aan dit programma en voor uw eigen veiligheid, u er akkoord mee dient te gaan dat de arts de verschillende artsen die bij uw behandeling betrokken zijn, informeert over uw deelname. U moet bevestigen dat u hiermee akkoord gaat in het toestemmingsformulier.

Contact

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de arts Prof. Dr. Peter Verhamme op het telefoonnummer (016 34 34 91 of 016 33 22 11).

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

Titel: medisch noodprogramma met Privigen (humaan immunoglobuline) in de behandeling van bloedingsstoornissen bij patiënten met verworven von Willebrand syndroom die niet adequaat kunnen behandeld worden met desmopressine en/of VWF-bevattende concentraten

II Geïnformeerde toestemming

Deelnemer

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

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

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

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

Ik begrijp dat er gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische en Europese wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (bijlage III).

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

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

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Wettelijke vertegenwoordiger

Ik verklaar dat men mij heeft geïnformeerd over de vraag om een beslissing te nemen over deelname aan het medisch noodprogramma door de persoon die ik in diens beste belang vertegenwoordig, rekening houdend met zijn of haar mogelijke wens. Mijn toestemming is van toepassing op alle items opgenomen in het toestemmingsformulier voor de deelnemer.

Tijdelijke onbekwaamheid

Ik ben eveneens geïnformeerd dat zodra de klinische situatie het toelaat, de persoon die ik vertegenwoordig op de hoogte zal worden gesteld van zijn/haar deelname aan het medisch noodprogramma en op dat moment vrij is om toestemming te geven voor een verdere deelname of om deelname stop te zetten door het huidige toestemmingsformulier al dan niet te ondertekenen

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

Naam, voornaam en verwantschap met de vertegenwoordigde persoon:

Datum en handtekening van de wettelijke vertegenwoordiger

Getuige / Tolk

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

Naam, voornaam en hoedanigheid van de getuige:

Datum en handtekening van de getuige / tolk

Arts

Ik ondergetekende Prof. Dr. Peter Verhamme, arts, verklaar de benodigde informatie inzake dit programma mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

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

Naam, Voornaam, Datum en handtekening van de vertegenwoordiger van de arts

Naam, Voornaam, Datum en handtekening
van de vertegenwoordiger
van de arts-

Naam, Voornaam, Datum en handtekening
van de arts

Titel: Medisch noodprogramma met Privigen (humaan immunoglobuline) in de behandeling van bloedingsstoornissen bij patiënten met verworven von Willebrand syndroom die niet adequaat kunnen behandeld worden met desmopressine en/of VWF-bevattende concentraten

III Aanvullende informatie

1 : Aanvullende informatie over de organisatie van dit medisch noodprogramma

Dit medisch noodprogramma is geen klinische studie.

Uw behandelend arts zal met de verantwoordelijke arts bespreken of behandeling met Privigen voordelig kan zijn voor u. Indien de verantwoordelijke arts deze behandeling goedkeurt, kan uw behandelend arts, door het invullen en versturen van enkele documenten, Privigen aanvragen bij de producent van Privigen.

2. Aanvullende informatie over de risico's die verbonden zijn aan deelname aan het medisch noodprogramma

Het toedienen van Privigen kan tot het optreden van bijwerkingen leiden zoals rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige lage rugpijn in samenhang met intraveneuze toediening van humaan immunoglobuline, waaronder Privigen.

In zeldzame gevallen kan normaal humaan immunoglobuline, waaronder Privigen, een plotselinge daling in de bloeddruk veroorzaken en, in geïsoleerde gevallen een ernstige allergische reactie, zelfs wanneer de patiënt geen overgevoeligheid toonde bij eerdere toediening.

Bij gebruik van normaal humaan immunoglobuline, waaronder Privigen, zijn gevallen van omkeerbare niet-infectieuze hersenvliesontsteking en zeldzame gevallen van tijdelijke huidreacties waargenomen.

Na het toedienen van hogere doses (1-2 gr/kg lichaamsgewicht per dag) zijn bij patiënten, in het bijzonder bij die met een andere bloedgroep dan O, omkeerbare bloedafbraak-reacties waargenomen. In zeldzame gevallen kan na een intraveneuze immunoglobulinebehandeling met hoge doses, waaronder Privigen, bloedarmoede ontstaan waarvoor een bloedtransfusie is vereist. Een vermindering van de nierwerking en/of acuut nierfalen is waargenomen.

Er zijn zes klinische studies uitgevoerd met Privigen bij patiënten met ziekten die veroorzaakt worden door een verminderde immuniteit, een auto-immuunziekte waarbij het aantal bloedplaatjes vermindert en een neurologische aandoening die ontstekingen van de zenuwvezels veroorzaakt. In totaal werden 484 patiëntpatiënten onderzocht in deze studies.

De meeste waargenomen bijwerkingen in de zes klinische studies waren licht tot matig van aard.

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die in de zes klinische studies zijn gerapporteerd. Ze worden weergegeven volgens de orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt: 'Zeer' vaak wil zeggen: bij meer dan 1 op de 10 patiënten ($\geq 1/10$), Vaak: is bij meer dan 1 op 100 patiënten maar minder dan 1 op 10 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), zoals in de tabel hieronder wordt getoond. De frequentie van spontaan gemelde bijwerkingen sinds Privigen op de markt beschikbaar is, wordt gerangschikt in de categorie 'niet bekend'.

Zeer vaak	Bij meer dan 1 op de 10 patiënten
Vaak	Bij meer dan 1 op de 100, maar minder dan 1 op de 10 patiënten
Soms	Bij meer dan 1 op de 1000, maar minder dan 1 op de 100 patiënten
Zelden	Bij meer dan 1 op de 10 000, maar minder dan 1 op de 1000 patiënten
Zeer zelden	Bij minder dan 1 patiënt op 10000 patiënten

Tabel met bijwerkingen:

Orgaanklasse	bijwerking	frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet-infectieuze hersenvliesontsteking	soms

Bloed-lymfestelselaandoeningen en	Bloedarmoede, bloedcelafbraak, verminderd aantal witte bloedcellen	vaak
	Ongelijke grootte van de rode bloedcellen, of kleine rode bloedcellen, verminderd aantal bloedplaatjes	soms
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	vaak
	Ernstige allergische reactie	Niet bekend
Zenuwstelsel aandoeningen	Hoofdpijn, waaronder sinushoofdpijn, migraine, hoofdklachten en spanningshoofdpijn	Zeer vaak
	duizeligheid	vaak
	Slaperigheid, beven	soms
hartaandoeningen	Hartkloppingen, snelle hartslag	soms
bloedvataandoeningen	Hoge bloeddruk, blozen (opvliegers) en lage bloeddruk	vaak
	Bloedklontervorming, embolie, bloedvatontstekingen	soms
	Acute longbeschadiging door transfusie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel en borstkas-aandoeningen	Kortademigheid (waaronder borstpijn, borstklachten, pijnlijke ademhaling)	vaak
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak
	Braken, diarree, buikpijn	vaak
Lever-en galaandoeningen	Verhoging van bilirubine (een afbraakproduct van rode bloedcellen) in het bloed	vaak
Huid-en onderhuidaandoeningen	Huidaandoeningen (waaronder huiduitslag, jeuk, netelroos, blaasjesvorming, roodheid, huidafschilfering)	vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Sierpijn (spierkrampen, skeletspierstijfheid, skeletspierstelselpijn)	vaak
Nier-en urinewegen-aandoeningen	Voorkomen van eiwitten in de urine	soms
	Acuut nierfalen	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-aandoeningen	Pijn (waaronder rugpijn, pijn in de ledematen, gewrichtspijn, nekpijn, pijn in het aangezicht), koorts (waaronder rillingen), griepachtige ziekte (waaronder ontsteking van neus en keel, pijn in keel en strottenhoofd, blaarvorming in de mondkeelholte, vernauwing van de keel)	Zeer vaak
	Vermoeidheid (waaronder spierzwakte)	Vaak
	Pijn op de plaats van injectie	soms
onderzoeken	Verminderd aantal rode bloedcellen, positieve directe Coombs-test, verhoogde leverfunctiewaarden	vaak

Zeer zelden kunnen volgende bijwerkingen voorkomen:

Trombo-embolie: Er zijn aanwijzingen dat er een verband is tussen Privigen-toediening en vorming van bloedklonters (trombose) die vaten kunnen doen opstoppen, zoals hartinfarct, beroerte, klonters in longbloedvaten (longembolus) en opstopping van de diepe aders in de benen door een bloedklonters. Dit komt omdat het bloed van de risicopatiënten vermoedelijk 'dikker' is geworden door de toediening van de immuunglobulines. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het voorschrijven en toedienen van Privigen bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten die verhoogd risico hebben op bloedklontervoorvallen (hoge leeftijd, hoge bloeddruk, suikerziekte en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde bloedstollingsneiging, patiënten met langdurige perioden van te weinig beweging (bedlegerigheid), patiënten met een te laag volume vloeistof en bloed in het lichaam en patiënten met ziekten die de stroperigheid van het bloed verhogen. Bij patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen, moet Privigen met de laagste infusiesnelheid en de laagste dosis die praktisch mogelijk is, worden toegediend.

Acuut nierfalen: Er zijn gevallen gemeld van acuut optredend nierfalen (sterk verminderde werking van de nieren) bij patiënten die intraveneuze immunoglobuline-behandeling kregen. In de meeste

gevallen konden risicofactoren worden aangewezen, zoals reeds aanwezige verminderde nierwerking, suikerziekte, te lage hoeveelheid lichaamsvocht, overgewicht, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een negatief effect op de nierwerking hebben of een leeftijd boven de 65 jaar. Bij verminderde nierwerking moet stopzetting van de Privigen-toediening worden overwogen. Bij patiënten met risico op acuut nierfalen moeten intraveneuze immunoglobuline-producten worden toegediend met zoveel mogelijk tijd tussen 2 toedieningen en een zo laag mogelijke dosis.

acute longbeschadiging door transfusie (TRALI): vocht op de longen die niet door een hartaandoening wordt veroorzaakt kan in zeer zeldzame gevallen optreden na een behandeling met intraveneuze immunoglobuline-producten, waaronder Privigen. TRALI wordt gekenmerkt door ernstige ademnood, vochtophoping in de longen, een laag zuurstofgehalte in het bloed, normale werking van de linker hartkamer en koorts. De klachten en symptomen treden doorgaans op binnen 1 tot 6 uur na de behandeling. TRALI kan worden behandeld met zuurstoftherapie en adequate ademhalingsondersteuning.

Invloed op bepaalde bloedtesten: Na toediening van immunoglobuline kan een tijdelijke stijging in de verschillende passieve overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt leiden tot valse resultaten in bepaalde bloedtesten. Passieve overdracht van antistoffen tegen bepaalde stoffen op rode bloedcellen, bijv. A, B, D, kan bepaalde bloedtesten op antistoffen tegen rode bloedcellen vertekenen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare agentia: Privigen is gemaakt van menselijk plasma. Om infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die zijn vervaardigd uit menselijk bloed of plasma te voorkomen, worden bepaalde maatregelen gebruikt bij het maken van deze geneesmiddelen. Deze maatregelen zijn onder meer het zorgvuldig kiezen van bloeddonoren, controle van afzonderlijke donaties en verzamelde donaties op specifieke tekenen van infectie en doeltreffende productiestappen voor het onschadelijk maken/verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het overdragen van infectieuze stoffen niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn vervaardigd uit menselijk bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige ziekteverwekkers. De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn tegen omhulde virussen zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV) en voor de niet-omhulde virussen zoals het hepatitis A-virus (HAV) en het parvovirus B19. Er bestaat geruststellende klinische ervaring met betrekking tot het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de veiligheid.

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

De gevolgen van het gebruik van Privigen voor het ongeborn kind of voor de zuigeling zijn niet volledig gekend. De veiligheid van Privigen gebruikt tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld in klinische studies en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Van intraveneuze immunoglobuline-producten is aangetoond dat ze door de moederkoek passeren naar de bloedsomloop van de ongeborn baby, en dit in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap bij de ongeborn baby of de pasgeborene. Immunoglobulines worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen bijdragen aan de bescherming van pasgeborenen tegen infecties. De klinische ervaring met immunoglobulinen wijst erop dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid.

Mannelijke deelnemers: De klinische ervaring met immunoglobulinen wijst erop dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid. Humane immunoglobulinen komen van nature voor in het menselijk lichaam en een toxisch effect op het sperma is daarom weinig aannemelijk. Mannen die behandeld worden met Privigen of Sandoglobuline moeten geen contraceptieve maatregelen nemen.

Indien zwangerschap optreedt, moet de onderzoeker onmiddellijk ingelicht worden. Zwangerschap bij een patiënte behandeld wordt met Privigen moet gemeld worden aan de afdeling farmacovigilantie van CSL Behring door de arts.

3 : Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een medisch noodprogramma

Ethische comités

Dit medisch noodprogramma werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité: Ethische Commissie Onderzoek UZ/ KULeuven dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies of medische noodprogramma's deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie of medisch noodprogramma gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de balans tussen risico's en voordelen gunstig is voor de deelnemers, of een studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

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

U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

Vrijwillige deelname

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

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

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

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

Kosten in verband met uw deelname

De kosten van de behandeling met Privigen zijn ten laste van de opdrachtgever.

Indien u besluit om aan dit medisch noodprogramma deel te nemen, brengt dit dus geen bijkomende kosten met zich mee voor u of voor uw verzekeringsmaatschappij. Alleen kosten in verband met gebruikelijke medische prestaties in uw klinische situatie, kunnen u aangerekend worden.

Vertrouwelijkheidsgarantie

Uw deelname aan dit medisch noodprogramma betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts gegevens over u verzamelt. U hebt het recht om aan de arts te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van dit medisch noodprogramma. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw gezondheid volgens de geldende zorgstandaard. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn¹.

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

Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken bijvoorbeeld in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij/zij uw gegevens zal coderen voordat hij/zij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank (identificeren: Medical Affairs, CSL Behring nv/sa, Bedrijvenlaan 11, 2800 Mechelen).

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

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren².

De door de opdrachtgever aangestelde beheerder van de onderzoeksgegevens kan u niet identificeren op basis van de overgedragen gegevens. Deze persoon is verantwoordelijk voor het verzamelen van de gegevens die door alle artsen die deelnemen aan dit medisch noodprogramma zijn verzameld en voor de verwerking en de bescherming van die gegevens in overeenstemming met de Belgische wet betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

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

De (gecodeerde) gegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen. Uw toestemming om deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

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

We verzoeken u om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de arts te melden alvorens een andere arts te raadplegen, een ander geneesmiddel in te nemen of een andere medische behandeling te ondergaan. Indien u om eender welke reden gedurende dit medisch noodprogramma een andere arts raadpleegt, dient u deze te melden dat u deelneemt aan een medisch noodprogramma. Dit kan belangrijk zijn voor een juiste diagnose en behandeling van uw klachten.

² De gegevensbank met onderzoeksresultaten bevat dus geen verband met elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (16/03/2018).