

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van het medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Opdrachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethische Comité	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
Behandelende arts	<i>Naam</i> <i>Adres</i> <i>Telefoonnummer(s)</i>

Dit document bestaat uit 3 delen: de noodzakelijke informatie (I) die je nodig hebt voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke geïnformeerde toestemming (II) en aanvullende informatie (III).

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen aan het programma Asfotase Alfa.

INLEIDING

Je wordt uitgenodigd om deel te nemen aan dit programma, waardoor je een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van uw ziekte (hypofosfatasie (HPP)) kan krijgen. Dit geneesmiddel is asfotase alfa (Strensiq®).

In dit document leggen we je uit wat dat betekent.

Je bent volledig vrij te beslissen of je deelneemt of niet.

Je ouders krijgen ook informatie en een formulier voor toestemming. Zij zullen rekening houden met uw wens om al dan niet deel te nemen aan dit programma.

Je mag alles bespreken met uw arts, uw ouders, uw familie of vrienden voordat u beslist. Je mag altijd bijkomende vragen stellen.

Als je beslist niet deel te nemen, zal dat de zorg die je nu krijgt van uw arts niet beïnvloeden.

Ook als je eerst beslist om wel deel te nemen, maar later beslist te stoppen om gelijk welke reden, zal dat de zorg die je nu krijgt van uw arts niet beïnvloeden.

Dit programma werd goedgekeurd door een Ethische Commissie, een onafhankelijke groep mensen die nagaat of een programma zoals dit de rechten, veiligheid en welzijn van de deelnemers voldoende beschermt.

Je moet dit document ondertekenen als je beslist deel te nemen. Je krijgt een ondertekende kopij mee van het volledige document.

DOELSTELLING EN BESCHRIJVING VAN HET PROGRAMMA

Je lijdt aan hypofosfatasie (HPP). Dit wordt veroorzaakt door een mutatie in een gen (een gen bepaalt hoe uw lichaamscel werkt). Daardoor heb je te weinig van een enzym dat nodig is om de botten in uw lichaam te verharden.

Het geneesmiddel asfotase alfa vervangt dit enzym met het doel te helpen de botten te verharden.

Asfotase alfa (Strensiq®) is nog niet op de markt voor de behandeling van HPP. Maar het mag beschikbaar gemaakt worden op individuele basis tot het wel op de markt is. De firma Alexion zal het product gratis ter beschikking stellen gedurende het programma.

BEËINDIGING VAN HET PROGRAMMA:

Het programma kan stopgezet worden door de firma Alexion, de ethische commissie of uw arts.

Uw eigen deelname kan ook stopgezet worden, met of zonder uw toestemming. Dit zal gebeuren enkel wanneer uw verdere deelname gevaarlijk voor u kan zijn, omdat je ernstige nevenwerkingen hebt of er iets veranderd in uw toestand waardoor deelnemen gevaarlijk kan zijn.

PROGRAMMAOVERZICHT:

Als je beslist deel te willen nemen, zal de arts bekijken of je in aanmerking komt voor het programma. Pas daarna zal de behandeling beginnen.

TOEDIENING ASFOTASE ALFA:

Asfotase alfa zal toegediend worden via een subcutane injectie (SC). Subcutaan betekent dat de injectie onder de huid zal worden gegeven.

De dosis is

- ofwel 1 mg per kg, zes dagen per week
- ofwel 2 mg per kg, driemaal per week

Uw arts kan de dosis aanpassen in functie van uw gewicht.

Jij en / of uw ouders /voogd zullen leren hoe je de injectie kan zetten. Het ziekenhuispersoneel zal je dat uitleggen. Je moet de plaats van de injectie steeds wisselen.

Je moet de flesjes asfotase alfa bewaren in de koelkast. Jij (uw ouders / voogd) moeten ervoor zorgen dat andere kinderen of leden van uw gezin uw geneesmiddel niet gebruiken.

SCHEMA VAN PROGRAMMABEOORDELINGEN:

Als je beslist om deel te nemen aan het programma, zullen de volgende uiteengezette procedures uitgevoerd worden:

Screening / basislijn (dag 0)	Week 4	Week 12	Week 24 (= maand 6)	Elke 6 maanden daarna
-------------------------------	--------	---------	---------------------	-----------------------

Screening- en basislijnbezoek:

Het doel van het screening-/basislijnbezoek is het bepalen of je geschikt bent voor deelname aan het programma.

Bij het screening-/basislijnbezoek:

- Wordt dit document met jou en uw ouders / voogd besproken. Je mag vragen stellen. Als je beslist deel te nemen, zal je gevraagd worden het document te tekenen. Je krijgt een getekende kopie. Worden de toegangsvereisten voor dit programma besproken.
- Wordt er informatie ingezameld over uw medische voorgeschiedenis.
- Wordt er een beetje bloed en urine afgenomen.
- Voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).
- Wordt een lichamenlijk onderzoek (lengte en gewicht) uitgevoerd.
- Worden vitale functies (hartslag, bloeddruk, frequentie van ademhaling, temperatuur) gemeten.
- Worden röntgenfoto's van het skelet genomen.
- Doe je de 6-minuten wandeltest : gedurende 6 minuten moet je heen en weer lopen tussen 2 punten. Deze test kan opgenomen worden (video).
- Vul je een Korte lichaamsspijnquête in: dit zijn 36 vragen in verband met uw gezondheid en welzijn. .
- Zal de eerste dosis asfotase alfa in het studiecentrum toegediend worden, als je aan alle voorwaarden voldoet.

Bezoek week 4

Je komt naar het ziekenhuis terug voor de volgende procedures:

- een lichamelijk onderzoek.
- vitale functies.
- bloed en urine.
- korte lichaamsspijnquête.
- voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).

Bezoek week 12

Je komt naar het ziekenhuis terug voor de volgende procedures:

- een lichamelijk onderzoek.
- vitale functies.
- bloed en urine.
- 6-minuten wandeltest.
- korte lichaamsspijnquête.
- voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).

Bezoek voor week 24 (maand 6 en elke 6 maanden daarna)

Je komt naar het ziekenhuis terug voor de volgende procedures:

- een lichamelijk onderzoek.
- vitale functies.
- bloed- en urine.
- voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).
- röntgenfoto's van het skelet.

ALGEMENE RISICO'S EN ONGEMAKKEN

Deelname aan dit programma waarbij asfotase alfa wordt toegediend, kan onvoorzienbare risico's met zich meebrengen. Het is mogelijk dat tijdens dit programma de volgende bijwerkingen of ongemakken zich voordoen.

Geneesmiddel asfotase alfa:

Gegevens uit klinische studies met asfotase alfa die reeds uitgevoerd werden bij baby's en kinderen met HPP hebben aangetoond dat de behandeling over het algemeen goed verdragen werd. Bij baby's waren de tot nog toe vaakst gemelde bijwerkingen koorts, braken, verminderde calciumwaarden, irriteerbaarheid, botpijn en reactie op de injectieplaats. De reacties op de injectieplaatsen omvatten roodheid, zwelling, verdunning van de huid, verkleuring van de huid, bulten, pijn, jeuk, ophoping van vetweefsel en afzettingen van calcium.

Bij adolescenten waren de tot nog toe vaakst gemelde bijwerkingen van behandeling met asfotase alfa reacties op de plaats van injectie (roodheid, verkleuringen, jeuk, pijn en zwelling). De reacties op de injectieplaats waren doorgaans licht.

De injectieplaatsen moeten afgewisseld worden om genezing tussen injecties door mogelijk te maken. Als er lopende reacties zijn op een oude injectieplaats, mogen op deze plaats geen nieuwe injecties toegediend worden.

Bij rechtstreeks in een ader toedienen van het geneesmiddel (wat niet de manier is waarop het geneesmiddel in dit programma gebruikt wordt), ervoer een kind dat behandeld werd met asfotase alfa een matige reactie die beschreven werd als irriteerbaarheid, lichte koorts, rillingen en kippenviel. De familie van de patiënt besloot om de patiënt niet langer te laten deelnemen aan de studie.

Vijf patiënten die ingeschreven waren in de studies meldden ernstige bijwerkingen van asfotase alfa waarvan de onderzoeksartsen menen dat ze verband houden met het geneesmiddel. Eén patiënt ervoer dezelfde bijwerking tweemaal. Elk van de andere bijwerkingen werden slechts eenmaal gemeld, door één patiënt.

- Een baby kreeg leverinfectie. De patiënt nam andere medicatie waarvan gekend is dat ze schade berokkenen aan de lever.
- Eén patiënt ervoer gehoorverlies dat mogelijk aanwezig was bij de geboorte en vroege fusie van de schedelbeenderen. Daarvan is gekend dat ze verband houden met HPP.
- Een volwassen patiënt kreeg tremors, rillingen, verlies van gevoel in de lippen en hoofdpijn, en dit tweemaal in de korte tijdsperiode na het krijgen van een injectie met asfotase alfa. Deze patiënt heeft geen gelijkaardige voorvallen gemeld sinds de laatste reactie zich voordeed.
- Een baby ervoer een gelijkaardig voorval: schuddende bewegingen, rillingen met koorts, snelle hartslag en blozen in het gezicht, armen en benen die medicatie en afkoeling vereisten.
- Eén kind stierf onder omstandigheden die mogelijk verband hielden met asfotase alfa. Dit kind stierf van ademhalingsfalen door longontsteking. De uitrusting waarmee de patiënt zuurstof kreeg, was ook beschadigd.

Een kind kreeg een allergische reactie (beschreven als roodheid in het gezicht, gezwollen ogen, hoesten, misselijkheid, duizeligheid, beven en problemen met ademhaling) kort na toediening van asfotase alfa. Deze symptomen (beoordeeld als van matige intensiteit) verdwenen dezelfde dag, zonder behandeling. Het kind bleef injecties met asfotase alfa krijgen, samen met bijkomende medicatie (antihistaminen) en ervoer geen enkele gelijkaardige bijwerkingen. Levensbedreigende allergische reacties deden zich na injectie van asfotase alfa onder de huid bij geen enkele van de patiënten voor.

Je kan een van deze bijwerkingen vertonen, of andere bijwerkingen, of geen enkele bijwerking.

Jouw arts zal steeds samen met jou bekijken of je bijwerkingen heeft. Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte indien je last hebt van ernstige bijwerkingen.

Door de werking van asfotase alfa kan de hoeveelheid calcium in uw bloed verlagen, of zich buiten het bot ophopen. Jouw dokter zal ook dat bekijken tijdens uw deelname aan het programma.

Asfotase alfa kan ook geen effect hebben; of stoppen met effect hebben, waardoor jouw ziekte erger kan worden.

Het gebruik van een naald kan leiden tot een reactie op de injectieplaats. Symptomen omvatten mogelijk pijn waar de injectie gegeven werd evenals roodheid, verharding van de huid en blaasachtige bulten.

Afnemen van bloedstalen:

Bij het afnemen van bloed, zijn de volgende ongemakken mogelijk:

- pijn, kneuzing of bloeding op de plaats van bloedafname
- soms, tijdelijke slaperigheid
- in zeldzame gevallen, flauwvallen of ontsteking op de plaats van bloedafname
- in zeer zeldzame gevallen mogelijke schade aan een zenuw

Röntgenstraling

Je zal blootgesteld worden aan bestraling van röntgenstraling. De bijwerkingen van röntgenstraling zijn minimaal.

Andere niet te voorziene bijwerkingen of ongemakken kunnen zich voordoen. Het is eveneens mogelijk dat uw conditie niet verbetert tijdens deelname aan dit programma of dat de ziekte zelfs erger wordt.

Als je vragen hebt over mogelijke bijwerkingen van het geneesmiddel of over de procedures die tijdens het verloop van dit programma uitgevoerd worden, neem dan contact op met jouw arts.

MELDING VAN NIEUWE INFORMATIE

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van dit programma belangrijke nieuwe informatie over asfotase alfa beschikbaar wordt. Men zal je hiervan op de hoogte brengen. Als het programma verandert, kan men je vragen een nieuw toestemmingsformulier te ondertekenen, als je wenst verder deel te nemen aan het programma.

CONTACT

Als je bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als je zich zorgen maakt, kan je contact opnemen met de behandelende arts. Contactgegevens vind je op pagina 1 van dit instemmingsformulier.

Buiten de consultatie-uren moet je zich aanmelden op de spoedafdeling van jouw ziekenhuis en vermelden dat je deelneemt aan dit programma. Jouw dossier zal nuttige informatie bevatten voor de dienstdoende arts met betrekking tot het programma.

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van een medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia(HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Opdrachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethische Commissie	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

II. Geïnformeerde instemming voor adolescent (leeftijd 12 -18 jaar) in aanvulling op toestemming door ouders of voogd

Deel enkel bestemd voor de patiënt:

Hierbij bevestig ik, ondergetekende (naam & voornaam) _____,patiënt

- ✓ Dat ik volledig ben ingelicht over het programma
- ✓ Dat ik de voordelen en risico's begrijp
- ✓ Dat ik alle vragen heb kunnen stellen en dat deze duidelijk beantwoord werden
- ✓ Dat ik begrijp dat er bepaalde gegevens over mij worden verzameld (*zie deel III*)
- ✓ Dat ik vrijwillig deelneem aan dit programma, en dat ik, indien ik dat wens, op elk moment kan stoppen.

Handtekening patiënt : _____

Datum: _____

Deel enkel bestemd voor de arts :

Ik, ondergetekende, _____ (naam en voornaam)
_____ (R.I.Z.I.V nummer) bevestig hierbij dat ik
de patiënt (naam van de patiënt(e) voluit) _____ en
heb ingelicht en dat hij (zij) zijn (haa) toestemming heeft gegeven om deel te nemen aan dit programma.

Handtekening arts: _____ Datum: _____

Deel enkel bestemd voor de Getuige / Tolk (indien van toepassing)

Ik, ondergetekende, _____ (naam en voornaam) met
kwalificatie _____ bevestig hierbij dat ik tijdens het
volledige proces van informatieverstrekking aan de patiënt (naam & voornaam)
_____ aanwezig ben geweest en ik bevestig dat de informatie over de
doelstellingen en procedures van het programma op adequate wijze is verstrekt, dat de patiënt het programma
naar alle waarschijnlijkheid heeft begrepen en dat de toestemming tot deelname aan het programma uit vrije wil
is gegeven.

Handtekening getuige / tolk : _____ Datum: _____

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van een medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Oprichtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethische Commissie	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

III. Aanvullende informatie

Bijlage 1: Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een medisch noodprogramma

Ethische Commissie

Dit programma werd geëvalueerd door een onafhankelijk Ethische Commissie, nl. Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, dat een gunstig advies heeft uitgebracht. Je dient het positief advies van de Ethische Commissie in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan dit programma.

Vrijwillige deelname

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

Deelname aan dit programma is vrijwillig en er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Dit betekent dat je het recht hebt om niet deel te nemen aan dit programma of om met dit programma te stoppen, zonder dat je hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al heb je eerder toegestemd om aan dit programma deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval de relatie met uw behandelende arts beïnvloeden, noch de kwaliteit van de verdere verzorging.

Kosten in verband met uw deelname

De opdrachtgever stelt Strensiq® (asfotase alfa) gratis ter beschikking zolang je deelneemt aan dit programma.

U en uw ziekteverzekering zullen verder de kosten blijven dragen van onderzoeken, procedures en andere geneesmiddelen die deel uitmaken van uw standaard medische verzorging.

Er zal geen vergoeding worden toegekend door de opdrachtgever in geval van een eventueel letsel of kosten als gevolg van deelname aan het programma.

Vertrouwelijkheidsgarantie

Sommige informatie betreffende de bijwerkingen die je gemeld hebt aan de behandelende arts tijdens deelname aan dit programma, zal aan de opdrachtgever worden overgebracht. Deze gegevens zullen gecodeerd worden zodat uw naam niet gedeeld wordt.

Je hebt het recht om aan de arts te vragen welke gegevens hij/zij overgemaakt heeft aan de opdrachtgever en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van dit programma. Je hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn.

Bijlage 2: Bijsluiter voor de patiënt

Risico's in verband met de subcutane injecties met asfotase alfa (Strensiq®) staan uitvoerig beschreven in de bijluisiter in bijlage.

De bijsluisiter bevat ook gedetailleerde instructies voor het op de juiste manier bewaren, voorbereiden en toedienen van asfotase alfa (Strensiq®)

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van het medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Opdrachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethisch comité	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
Behandelende arts	<i>Naam</i> <i>Adres</i> <i>Telefoonnummer(s)</i>

Dit document bestaat uit 3 delen: de noodzakelijke informatie (I) die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke geïnformeerde toestemming (II) en aanvullende informatie (III).

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen (6 pagina's) aan het medisch noodprogramma Asfotase Alfa.

INLEIDING

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan dit programma, dat u de mogelijkheid biedt - de behandeling met asfotase alfa (Strensiq®), een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van de ziekte hypofasfatase (HPP) te ontvangen.

Voordat u beslist of u zal deelnemen aan dit "medisch noodprogramma" (verder programma genoemd) willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's zijn. Zo kunt 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 en eventuele vragen te bespreken met uw arts of zijn of haar vertegenwoordiger. U mag uw tijd nemen om uw beslissing te nemen en u mag het bespreken met uw arts, vrienden en familie voordat u uw beslissing neemt.

ALS U AAN DIT PROGRAMMA DEELNEEMT, MOET U HET VOLGENDE WETEN:

- Dit programma wordt opgestart na evaluatie en goedkeuring door één ethisch comité alsook het - Global Access to Medical Product (GATM) comité van Alexion (een intern comité bij de opdrachtgever die intern programma's als dit evalueert).
- Uw beslissing over al dan niet deelnemen aan dit programma is geheel vrijwillig. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Uw medische zorg zal niet beïnvloed worden als u beslist niet deel te nemen.
- U heeft ook het recht om op gelijk welk moment uw deelname stop te zetten. Uw beslissing om de deelname te stoppen, zal geen enkele invloed hebben op uw verdere behandeling. Gelieve de arts tijdig op de hoogte te stellen (maw voordat u zich terugtrekt uit dit programma). Men kan u vragen terug te keren naar het ziekenhuis voor tests. De veiligheidsgegevens die voorafgaand aan de terugtrekking verzameld werden, kunnen nog steeds gebruikt worden

DOELSTELLING EN BESCHRIJVING VAN HET PROGRAMMA

U wordt gevraagd om deel te nemen aan een medisch noodprogramma dat u toegang zal verlenen tot een behandeling omdat u hypofasfatase (HPP) heeft, een botstoornis die veroorzaakt wordt door wijzigingen in genen die men mutaties noemt. Deze genmutaties leiden tot lage niveaus van een enzym dat nodig is om de botten te verharderen. De behandeling/ medicatie voor deze behandeling wordt asfotase alfa genoemd.

Asfotase alfa werd goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor medicijnen en gezondheidsprodukten (FAMHP) in België maar is, op dit moment, commercieel nog niet beschikbaar op de markt.

U zal asfotase alfa krijgen in het kader van een medisch noodprogramma dat wordt geleverd door Alexion.

WAT IS EEN “MEDISCH NOODPROGRAMMA”?

Het doel van een medisch noodprogramma is een geneesmiddel dat nog niet beschikbaar is op de markt om een specifieke ziekte te behandelen, beschikbaar te maken voor één of meer patiënten die lijden aan een chronische of ernstige ziekte en die onvoldoende kunnen behandeld worden met de huidige beschikbare behandelingsopties.

Uw arts heeft goedkeuring van Alexion en van de Ethische Commissie gekregen en voldoet ook aan alle wettelijke eisen die nodig zijn om u te kunnen behandelen met asfotase alfa in het kader van dit programma.

Asfotase alfa zal gratis geleverd worden door Alexion Pharma op individuele basis tot het terugbetaald wordt in België voor de behandeling van hypofosfatasie-of totdat uw arts beslist om uw behandeling met asfotase alfa te stoppen -. Het programma kan ook stop gezet worden door Alexion.

BEËINDIGING VAN HET PROGRAMMA:

Een regelgevende autoriteit, het ethisch comité, de behandelende arts of Alexion kan het programma of uw deelname aan dit programma gelijk wanneer en met of zonder uw instemming stopzetten. De redenen voor stopzetting van het programma omvatten, maar zijn niet beperkt tot de volgende:

- u ervaart een ernstige bijwerking wat u noodzaakt om veiligheidsredenen te stoppen met het programma;
- de behandelende arts beslist dat het programma verderzetten schadelijk zou zijn voor u;
- u ervaart een wijziging in uw conditie die medicatie/procedures vereist die niet zijn toegelaten in dit programma;
- het programma wordt door Alexion, het ethisch comité of de bevoegde autoriteiten die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor het programma of uw arts geannuleerd.

WAT ALS IK DEELNEEM?

Als u beslist tot deelname, zal men u vragen om het formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen. U ontvangt een ondertekende kopie van dit formulier om te bewaren.

PROGRAMMAOVERZICHT:

Als u beslist om deel te nemen, zal u eerst een screeningproces ondergaan om te bepalen of u in aanmerking komt voor het programma. Als u na het screeningproces geschikt geacht wordt voor het programma, zal u in het programma worden ingeschreven en zal de behandeling beginnen.

Aanvraag tot verlenging van de medicatie dient te gebeuren in overeenstemming met de GATM procedure.

TOEDIENING ASFOTASE ALFA:

Asfotase alfa zal toegediend worden via een subcutane injectie (SC) van 1 mg/kg/dosis asfotase alfa, zes dagen per week of twee mg/kg driemaal per week (voor een totaal van 6 mg/kg/week). Subcutaan betekent dat de injectie onder de huid zal worden gegeven. Men kan u flesjes asfotase alfa geven om mee naar huis te nemen. U moet asfotase alfa in een koelkast bewaren. Als u enige problemen ervaart met het opslaan van asfotase alfa, neem dan contact op met de behandelende arts. De totale hoeveelheid asfotase alfa kan aangepast worden, overeenkomstig veranderingen in uw lichaamsgewicht. De behandelende arts kan besluiten de dosis aan te passen.

U zal door het ziekenhuispersoneel opgeleid worden in het bereiden en het toedienen van de SC injectie van asfotase alfa. Asfotase alfa mag enkel genomen worden door de persoon die deelneemt aan het programma. Alle medicatie moet buiten bereik gehouden worden van kinderen en personen met beperkt vermogen te lezen of te begrijpen.

PROGRAMMAPROCEDURES:

Dit programma zal tests omvatten zoals:

Bloed- en urinestalen: zullen voor zowel routinematige als onderzoeksgelateerde laboratoriumtests afgenomen worden. Onderzoeksgelateerde bloedtests zullen optioneel zijn en naar oordeel van de behandelende arts uitgevoerd worden. Voor de bloedstalen kan tijdens elk bezoek ongeveer 2-5 theelepels (ongeveer 10 ml - 25 ml) bloed uit een ader van uw arm genomen worden.

Zwangerschapstests: Als u een vrouw bent van vruchtbare leeftijd, zal ook een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts). U zal geen beoordelingen ondergaan die een risico kunnen vormen voor een zwangere vrouw/embryo/foetus totdat het programmapersoneel bevestigd heeft dat de resultaten van uw zwangerschapstest negatief is.

Vitale parameters: zullen worden afgenomen, inclusief temperatuur, hartslag, ademhalingsfrequentie en bloeddruk.

Lichamelijk onderzoek: U zal een volledig lichamelijk onderzoek ondergaan en men zal lichaamsmetingen uitvoeren (lengte en gewicht).

Röntgenstralen skelet: Röntgenstralen zullen aanzichten van uw armen en benen omvatten.

6-minuten wandeltest: Men zal u vragen gedurende 6 minuten rond een vooraf gemeten parcours te lopen. Delen van de beoordeling kunnen opgenomen worden op video om veranderingen in uw wandelvermogen te beoordelen. Alle identificerende beelden op de video zullen afgedekt worden.

Korte lichaamspijnenquête (SF-36): Men zal u vragen om een korte gezondheidsenquête in te vullen die 36 vragen bevat over uw gezondheid en welzijn.

SCHEMA VAN PROGRAMMABEOORDELINGEN:

Als u beslist om deel te nemen aan het programma, zullen de volgende uiteengezette procedures uitgevoerd worden:

Screening- en basislijnbezoek:

Het doel van het screening-/basislijnbezoek is om te bepalen of u geschikt bent voor deelname aan het programma en om initiële programmabeoordelingen uit te voeren.

Bij het screening-/basislijnbezoek:

- Het formulier voor geïnformeerde toestemming en programmaprocedures zullen met u besproken worden en u zal de kans krijgen om vragen te stellen. Als u beslist om deel te nemen, zal u het document voor geïnformeerde toestemming ondertekenen en er een ondertekende kopie van krijgen voordat gelijk welke programmaprocedures worden uitgevoerd.
- De toegangsvereisten voor dit programma zullen met u overlopen worden.
- Demografische informatie (geslacht en ras) en een volledige medische voorgeschiedenis zullen ingezameld worden.
- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).
- Men zal een lichamelijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Men zal röntgenfoto's van het skelet nemen.
- 6-minuten wandeltest
- Korte lichaamspijnenquête.
- De eerste dosis asfotase alfa zal tijdens het basislijnbezoek toegediend worden in het studiecentrum.

Bezoek week 4

U zal naar het ziekenhuis terugkomen voor de volgende procedures:

- Men zal een lichamelijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- Korte lichaamspijnenquête.

- Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts)

Bezoek week 12

U zal naar het ziekenhuis terugkomen voor de volgende procedures:

- Men zal een lichamelijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- 6-minuten wandeltest
- Korte lichaamspijnenquête.
- Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).

Bezoek voor week 24 (maand 6 en elke 6 maanden daarna)

U zal naar het ziekenhuis terugkomen voor de volgende procedures:

- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).
- Men zal een lichamelijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Men zal röntgenfoto's van het skelet nemen.

ALGEMENE RISICO'S EN ONGEMAKKEN

Deelname aan dit programma waarbij asfotase alfa wordt toegediend, kan onvoorzienbare risico's met zich meebrengen. Het is mogelijk dat tijdens dit programma de volgende bijwerkingen zich voordoen bij u.

Geneesmiddel asfotase alfa:

Gegevens uit klinische studies met asfotase alfa die reeds uitgevoerd werden bij baby's en kinderen met HPP hebben aangetoond dat de behandeling over het algemeen goed verdragen werd. Bij baby's waren de tot nog toe vaakst gemelde bijwerkingen koorts, braken, verminderde calciumwaarden, irriteerbaarheid, botpijn en reactie op de injectieplaats. De reacties op de injectieplaatsen omvatten roodheid, zwelling, verdunning van de huid, verkleuring van de huid, bulten, pijn, jeuk, ophoping van vetweefsel en afzettingen van calcium.

Bij adolescenten waren de tot nog toe vaakst gemelde bijwerkingen van behandeling met asfotase alfa reacties op de injectieplaats (roodheid, verkleuringen, jeuk, pijn en zwelling). De reacties op de injectieplaats waren doorgaans licht.

De injectieplaatsen moeten afgewisseld worden om genezing tussen injecties door mogelijk te maken. Als er lopende reacties zijn op een oude injectieplaats, mogen op deze plaats geen nieuwe injecties toegediend worden.

Bij rechtstreeks in een ader toedienen van het geneesmiddel (wat niet de manier is waarop het geneesmiddel in dit programma gebruikt wordt), ervoer een kind dat behandeld werd met asfotase alfa een matige reactie die beschreven werd als irriteerbaarheid, lichte koorts, rillingen en kippenvel. De familie van de patiënt besloot om de patiënt niet langer te laten deelnemen aan de studie.

Vijf patiënten die ingeschreven waren in de studies meldden ernstige bijwerkingen van asfotase alfa waarvan de onderzoeksartsen menen dat ze verband houden met het geneesmiddel. Eén patiënt ervoer dezelfde bijwerking tweemaal. Elk van de andere bijwerkingen werden slechts eenmaal gemeld, door één patiënt.

- Een baby kreeg leverinfectie (hepatitis). De patiënt nam andere medicatie waarvan gekend is dat ze schade berokkenen aan de lever.
- Eén patiënt ervoer gehoorverlies dat mogelijk aanwezig was bij de geboorte en vroege fusie van de schedelbeenderen (craniosynostose). Van gehoorverlies en craniosynostose is gekend dat ze verband houden met HPP.
- Een volwassen patiënt kreeg tremors, rillingen, verlies van gevoel in de lippen en hoofdpijn, en dit tweemaal in de korte tijdsperiode na het krijgen van een injectie met asfotase alfa. Deze patiënt heeft geen gelijkaardige voorvallen gemeld sinds de laatste reactie zich voordeed.

- Een baby ervoer een gelijkaardig voorval: schuddende bewegingen, rillingen met koorts, snelle hartslag en blozen in het gezicht, armen en benen die medicatie en afkoeling vereisten.
- Eén kind stierf onder omstandigheden die mogelijk verband hielden met asfotase alfa. Dit kind stierf van longontstekinggerelateerd ademhalingsfalen na schade aan de zuurstofleveringsuitrusting van de patiënt.

Uw arts zal u op gepaste manier onder toezicht houden om te bepalen of zich al dan niet een bijwerking voordoet.

Tijdens het programma zal u ook onder toezicht gehouden worden op mogelijke bijwerkingen die veroorzaakt kunnen worden door een laag niveau van calcium in het bloed of andere lichaamsstoffen die kunnen leiden tot calciumophoping in plaatsen buiten het bot.

De toediening van asfotase alfa kan leiden tot een conditie waarbij uw lichaam zelf resistent wordt voor asfotase alfa. De ziekte kan dan erger worden.

Ernstige, en in zeldzame gevallen zelfs fatale allergische reacties kunnen zich voordien bij het toedienen van gelijk welk geneesmiddel. U moet de behandelende arts onmiddellijk op de hoogte brengen van combinaties van allergiesymptomen zoals kortademigheid, uitslag, netelroos, jeuk, zwelling van de oogleden of lippen die zich bij u voordoen. Niet behandelde allergiesymptomen kunnen een medisch noodgeval veroorzaken. Een kind kreeg een allergische reactie (beschreven als roodheid in het gezicht, gezwollen ogen, hoesten, misselijkheid, duizeligheid, beven en problemen met ademhaling) kort na toediening van asfotase alfa. Deze symptomen (beoordeeld als van matige intensiteit) verdwenen dezelfde dag, zonder behandeling. Het kind bleef injecties met asfotase alfa krijgen, samen met bijkomende medicatie (antihistaminen) en ervoer geen enkele gelijkaardige bijwerkingen. Levensbedreigende allergische reacties deden zich na injectie van asfotase alfa onder de huid bij geen enkele van de patiënten voor.

Het gebruik van een naald op zich kan leiden tot een reactie op de injectieplaats. Symptomen omvatten mogelijk pijn waar de injectie gegeven werd evenals roodheid, verharding van de huid en blaasachtige bulten (cysten).

Afnemen van bloedstalen:

Risico's en ongemak in verband met buisjes of naalden die in de arm, hand, voet of been ingebracht worden, om bloedstalen af te nemen, omvatten:

- pijn, kneuzing of bloeding op de injectieplaats
- tijdelijke slaperigheid
- in zeldzame gevallen, flauwvallen of ontsteking van de injectieplaats
- in zeldzame gevallen, mogelijke zenuw schade die kan leiden tot onomkeerbare schade aan de zenuw, wat kan leiden tot chronische pijn en mogelijke vermindering van de kwaliteit van leven

Röntgenstraling

U zal blootgesteld worden aan bestraling van röntgenstraling. De bijwerkingen van röntgenstraling zijn minimaal. De doeltreffende bestralingsdosis van deze procedures is ongeveer 0,01 mSv, wat ongeveer dezelfde is als deze die een gemiddelde persoon krijgt uit achtergrondbestraling in de loop van één dag.

Niet lichamelijke risico's:

Niet lichamelijke risico's omvatten:

- Onaangename gevoelens die opkomen door het feit dat u het geneesmiddel aan u zelf toedient
- Verlies van inkomsten tijdens de programmabezoeken.
- Mogelijke zorgen of angst in verband met de gevoelige aard van de gestelde vragen.

Andere niet te voorziene bijwerkingen of ongemakken kunnen zich voordoen. Het is eveneens mogelijk dat uw conditie niet verbetert tijdens deelname aan dit programma of dat de ziekte zelfs erger wordt.

Het geneesmiddel mag enkel worden ingenomen door de persoon voor wie het was voorgeschreven. Het geneesmiddel moet weggehouden worden van kinderen en personen die een beperkt vermogen voor het lezen of begrijpen van geschreven tekst hebben.

Als u vragen heeft over mogelijke bijwerkingen van het geneesmiddel of over de procedures die tijdens het verloop van dit programma uitgevoerd worden, neem dan contact op met de behandelende arts.

MELDING VAN NIEUWE INFORMATIE

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van dit programma belangrijke nieuwe informatie over asfotase alfa beschikbaar wordt. Men zal u hiervan op de hoogte brengen. Als het programma verandert, kan men u vragen een nieuw toestemmingsformulier te ondertekenen.

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

VOORDELEN

Door deelname aan dit programma, zal u informatie geven aan de behandelende arts die de effecten van asfotase alfa voor de behandeling van HPP zal tonen. Er kan al dan niet rechtstreeks medisch voordeel zijn voor u door deelname aan het programma. We hopen dat de uit dit programma geleerde informatie in de toekomst voordeel zal bieden aan andere patiënten met HPP.

Tijdens een eerder programma met baby's en jonge kinderen met HPP, toonden proefpersonen die asfotase alfa gegeven werden botontwikkeling en verbeteringen in ademhaling. Tijdens een ander programma werd asfotase alfa gegeven aan oudere kinderen met HPP. Deze kinderen toonden verbeteringen in het bot, wandelen en kracht na het nemen van asfotase alfa. U ervaart mogelijk niet dezelfde effecten.

U hoeft niet aan dit programma deel te nemen om te worden behandeld voor uw aandoening. Spreek met uw arts over al de behandelingsopties.

STOPZETTING VAN DE BEHANDELING MET ASFOTASE ALFA

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.

Het is ook mogelijk dat de arts de deelname aan het programma stopzet omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid.

Het kan eveneens gebeuren dat het ethisch comité of de bevoegde autoriteiten die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor het programma het programma stopzet. Het GATM programma kan ook door Alexion stopgezet worden. Het programma wordt in ieder geval gestopt wanneer Strensiq® (asfotase alfa) terugbetaald wordt in België voor de behandeling van HPP.

CONTACT

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met uw behandelende arts. Contactgegevens vindt u op pagina 1 van dit toestemmingsformulier.

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

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van een medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia(HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Opdrachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethisch comité	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

II. Geïnformeerde toestemming

Deel enkel bestemd voor de patiënt:

Hierbij bevestig ik, ondergetekende (naam & voornaam) _____

- ✓ Dat ik ben ingelicht over het 'Medical Need Programma met asfotase alfa voor de behandeling van patiënten met hypofosfatasia(HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen.
- ✓ Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de het programma en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument (*Deel I van dit document*) en de aanvullende informatie (*Deel III van dit document*)
- ✓ Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en om te praten met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid.
- ✓ Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op onze vragen.
- ✓ Ik begrijp dat mijn deelname aan dit programma vrijwillig is en dat ik vrij ben deelname aan dit programma stop te zetten zonder dat dit de relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.
- ✓ Ik begrijp dat er tijdens deelname aan dit programma gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren.
- ✓ Ik stem in met de verwerking van deze persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (*Deel III van dit document*). Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van deze gecodeerde gegevens in andere landen dan België.
- ✓ Ik aanvaard dat de opdrachtgever, de arts en zijn/haar team, evenals andere personen, toegang hebben tot mijn medische gegevens en persoonlijke informatie, zoals beschreven in dit informatieformulier.
- ✓ Met de ondertekening van dit document geef ik de toestemming dat mijn persoonlijke gegevens worden gebruikt in overeenstemming met de Belgische wetgeving en het advies 24/2014 van 2 april 2014 betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.
- ✓ Ik ga ermee akkoord dat de huisarts en andere specialisten die voor mijn gezondheid instaan op de hoogte worden gesteld van mijn deelname aan dit programma (**gelieve deze zin te schrappen indien u niet akkoord gaat**).
- ✓ Ik heb een exemplaar ontvangen van dit document (Deel I, II en III).

Handtekening patiënt: _____

Datum: _____

Deel enkel bestemd voor de arts :

Ik, ondergetekende, _____ (naam en voornaam)
 _____ (R.I.Z.I.V nummer) bevestig hierbij dat ik
 mijn patiënt (naam van de patiënt(e) voluit) _____
 heb ingelicht en dat hij / zij zijn / haar toestemming heeft gegeven om deel te nemen aan dit programma.

Handtekening arts: _____ Datum: _____

Deel enkel bestemd voor de Getuige / Tolk (indien van toepassing)

Ik, ondergetekende, _____ (naam en voornaam) met kwalificatie _____ bevestig hierbij dat ik tijdens het volledige proces van informatieverstrekking aan de patiënt (naam & voornaam) _____ aanwezig ben geweest en ik bevestig dat de informatie over de doelstellingen en procedures van het programma op adequate wijze is verstrekt, dat patiënt het programma naar alle waarschijnlijkheid heeft begrepen en dat de toestemming tot deelname aan het programma uit vrije wil is gegeven.

Handtekening getuige / tolk : _____ Datum: _____

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van een medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Oprachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethisch comité	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

III. Aanvullende informatie

Bijlage 1: Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een medisch noodprogramma

Ethisch comité

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

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

Vrijwillige deelname

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

Uw deelname aan dit programma is vrijwillig en er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Dit betekent dat u het recht heeft om niet deel te nemen aan dit programma of om met dit programma te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan dit programma deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met uw arts beïnvloeden, noch de kwaliteit van uw verdere verzorging.

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

Indien u aanvaardt om aan dit programma deel te nemen, moet u het toestemmingsformulier ondertekenen.

Uw arts zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie over dit programma heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Kosten in verband met uw deelname

De opdrachtgever stelt Strensiq® (asfotase alfa) gratis ter beschikking zolang u deelneemt aan dit programma.

U en uw ziekteverzekering zullen verder de kosten blijven dragen van onderzoeken, procedures en andere geneesmiddelen die deel uitmaken van uw standaard medische verzorging.

Er zal geen vergoeding worden toegekend door de opdrachtgever in geval van een eventueel letsel of kosten als gevolg van uw deelname aan het programma.

Vertrouwelijkheidsgarantie

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

U heeft het recht om aan de arts te vragen welke gegevens hij/zij overgemaakt heeft aan de opdrachtgever en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van dit programma. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn.

Uw arts is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen. Om uw anonimiteit te beschermen zal, bij elke overdracht van uw gegevens aan de opdrachtgever, uw identiteit worden vervangen met uw identificatiecode van dit programma.

Alle informatie met betrekking tot dit programma is vertrouwelijk. Deze informatie is eigendom van de opdrachtgever. We vragen dat u deze informatie niet vrijgeeft. U kan deze informatie in vertrouwen bespreken met uw huisarts of met familieleden of vrienden tijdens gesprekken over uw gezondheidszorg of om u te helpen bij uw beslissing om al dan niet aan dit programma deel te nemen.

Bescherming van de persoonlijke levenssfeer

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

Bijlage 2: Bijsluiter voor de patiënt

Risico's in verband met de subcutane injecties met asfotase alfa (Strensiq®) staan uitvoerig beschreven in de bijluiter in bijlage.

De bijluiter bevat ook gedetailleerde instructies voor het op de juiste manier bewaren, voorbereiden en toedienen van asfotase alfa (Strensiq®)

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre du programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
Médecin en charge du traitement	<i>Nom</i> <i>Adresse</i> <i>Numéro(s) de téléphone</i>

Ce document comprend 3 parties : les informations essentielles à votre prise de décision (I), votre consentement éclairé écrit (II) et des informations complémentaires (III).

I. Informations essentielles à votre décision de participer au programme de l'asfotase alfa.

INTRODUCTION

Vous êtes invité(e) à participer à ce programme qui vous offre la possibilité de recevoir un nouveau médicament pour le traitement de votre maladie (hypophosphatasie (HPP)). Ce médicament est l'asfotase alfa (Strensiq®).

Le présent document consiste à expliquer ce que cela signifie.

Vous êtes totalement libre de décider si vous souhaitez ou non participer à ce programme.

Vos parents reçoivent également des informations à ce sujet et un formulaire de consentement. Ils tiendront compte de votre décision de vouloir participer ou non à ce programme.

Vous pouvez vous entretenir au préalable à ce sujet avec vos parents, votre famille ou vos amis avant de prendre votre décision. Vous pouvez à tout moment poser des questions supplémentaires.

Si vous décidez de ne pas participer à ce programme, cela n'aura aucune répercussion sur vos soins médicaux.

Même si vous décidez, dans un premier temps, de participer à ce programme, mais que par la suite vous décidez de quitter ce programme quel qu'en soit le motif, cela n'aura également aucune répercussion sur vos soins médicaux.

Ce programme a été approuvé par une comité d'éthique, un groupe indépendant de personnes qui vérifie si un programme de ce type protège suffisamment les droits, la sécurité et le bien-être des participants.

Si vous décidez de participer à ce programme, vous devez signer le présent document. Vous recevrez un exemplaire signé de l'intégralité du document.

OBJECTIF ET DESCRIPTION DU PROGRAMME

Vous souffrez d'hypophosphatasie (HPP). Cette maladie est provoquée par la mutation d'un gène (un gène détermine le fonctionnement d'une cellule). Cette mutation induit un faible taux d'une enzyme nécessaire entre autres à la consolidation des os.

Le médicament que l'on nomme asfotase alfa remplace cette enzyme afin de remplir la fonction de consolidation osseuse.

L'autorisation de mise sur le marché de l'asfotase alfa (Strensiq®) pour le traitement de l'HPP n'a pas encore été délivrée. Toutefois, ce médicament peut être fourni à titre individuel jusqu'à son autorisation de mise sur le marché. Alexion mettra à disposition gratuitement ce médicament pendant toute la durée de ce programme.

ARRÊT DU PROGRAMME :

Alexion, la comité d'éthique ou votre médecin peut décider à tout moment de mettre un terme à ce programme.

Votre participation peut également être interrompue avec ou sans votre consentement.

Cela se produira que si votre participation présente des risques pour votre santé, des effets indésirables graves ou en cas de modification de votre état de santé susceptible de rendre votre participation à ce programme dangereuse.

APERÇU DU PROGRAMME :

Si vous décidez de participer à ce programme, le médecin vérifiera d'abord si vous êtes éligible pour participer au programme.

Ce n'est qu'après cette étape que le traitement pourra être initié.

ADMINISTRATION DE L'ASFOTASE ALFA :

L'asfotase alfa sera administrée par injection sous-cutanée (SC). « Sous-cutanée » signifie que l'injection est administrée sous la peau.

La dose est

- soit d'1 mg/kg six jours par semaine
- soit de 2 mg/kg trois fois par semaine

Votre médecin ajustera la dose en fonction de votre poids.

Vous et/ou vos parents/votre tuteur devrez/devront/devra apprendre comment effectuer une injection. Le personnel de l'hôpital vous donnera les instructions à suivre. Vous devrez choisir une zone différente lors de chaque injection.

Les flacons d'asfotase alfa doivent être conservés au réfrigérateur. Vous (vos parents/votre tuteur) devez veiller à ce qu'aucun autre enfant ou membre de la famille ne puisse accéder ni utiliser ce médicament.

PLAN DES ÉVALUATIONS DU PROGRAMME :

Si vous décidez de participer au programme, les procédures décrites ci-dessous seront réalisées :

Screening/début (Jour 0)	Semaine 4	Semaine 12	Semaine 24 (= Mois 6)	Puis tous les 6 mois
--------------------------	-----------	------------	-----------------------	----------------------

Visite de screening :

L'objectif de la visite de screening est de déterminer si vous êtes admissible à la participation à ce programme.

Lors de la visite de screening :

- Le présent document sera passé en revue en votre présence, ainsi que celle de vos parents/votre tuteur. Vous aurez la possibilité de poser toutes vos questions. Si vous décidez de participer à ce programme, il vous sera demandé de signer ce document. Vous recevrez ensuite un exemplaire signé.
- Les critères d'admissibilité à ce programme seront passés en revue.
- Des informations seront recueillies concernant vos antécédents médicaux.
- On prélèvera une petite quantité de sang et d'urine.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).
- Un examen clinique (mesure du poids et de la taille) sera réalisé.
- Vos fonctions vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, température) seront mesurées.
- Des radiographies du squelette seront réalisées.
- Vous devrez vous soumettre à un test de marche de 6 minutes : pendant 6 minutes vous devrez effectuer des allers-retours entre deux points donnés. Ce test pourra être enregistré (vidéo).
- Vous devrez remplir une enquête succincte sur la douleur physique : elle comporte 36 questions sur votre santé et votre bien-être.
- La première dose d'asfotase alfa sera administrée au centre d'étude si vous répondez à tous les critères.

Visite de la semaine 4

Vous devrez revenir à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Examen clinique.
- Fonctions vitales.
- Prélèvement d'échantillons de sang et d'urine. Enquête succincte sur la douleur physique.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).

Visite de la semaine 12

Vous devrez revenir à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Examen clinique.
- Fonctions vitales.
- Prélèvement d'échantillons de sang et d'urine.
- Test de marche de 6 minutes.
- Enquête succincte sur la douleur physique.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).

Visite de la semaine 24 (mois 6 puis tous les 6 mois)

Vous devrez revenir à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Examen clinique.
- Fonctions vitales.
- Prélèvement d'échantillons de sang et d'urine.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).
- Radiographies du squelette.

RISQUES GÉNÉRAUX ET DÉSAGRÈMENTS

La participation à ce programme, impliquant l'administration d'asfotase alfa, peut comporter des risques imprévus. Au cours de ce programme, il se peut que les effets indésirables ou désagréments suivants surviennent.

Médicament asfotase alfa :

Les données issues d'études cliniques sur l'asfotase alfa déjà réalisées chez des bébés et des enfants atteints d'HPP ont démontré que ce traitement était généralement bien toléré. Chez les bébés, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés jusqu'à présent étaient les suivants : fièvre, vomissements, diminution des taux de calcium, irritabilité, douleurs osseuses et réaction au niveau du site d'injection. Les réactions au niveau des sites d'injection comprenaient : rougeur, gonflement, amincissement de la peau, décoloration de la peau, boutons, douleur, démangeaisons, accumulation de tissu et dépôts de calcium.

Chez les adolescents, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés jusqu'à présent avec le traitement par asfotase alfa étaient les suivants : réactions au niveau du site d'injection (rougeur, décolorations, démangeaisons, douleur et gonflement). Les réactions au niveau du site d'injection étaient généralement légères. Il faut alterner les sites d'injection afin de permettre la guérison entre les injections. Si des réactions sont en cours au niveau d'un ancien site d'injection, on ne pourra pas administrer de nouvelles injections à cet endroit.

Lors de l'administration du médicament directement dans une veine (ce qui ne correspond pas à la manière dont le médicament est utilisé dans le cadre de ce programme), un enfant traité par asfotase alfa a manifesté une réaction modérée décrite comme suit : irritabilité, légère fièvre, frissons et chair de poule. La famille de ce patient a décidé de ne plus le laisser poursuivre sa participation à l'étude.

Cinq patients inclus dans les études ont rapporté des événements indésirables sévères avec l'asfotase alfa, pour lesquels les médecins investigateurs pensent qu'il existe un lien avec le médicament. Un patient a manifesté le

même événement indésirable deux fois. Chacun des autres événements indésirables n'a été rapporté qu'une seule fois, par un seul patient.

- Un bébé a contracté une infection du foie. Ce patient prenait d'autres médicaments dont on sait qu'ils endommagent le foie.
- Un patient a manifesté une perte d'audition (qui était peut-être présente à la naissance) et une soudure prématurée des os du crâne. On sait qu'il existe un lien avec l'HPP.
- Un patient adulte a présenté des tremblements, des frissons, une perte de sensibilité au niveau des lèvres et des maux de tête, et ce à deux reprises dans un bref délai après l'administration de l'injection d'asfotase alfa. Ce patient n'a plus rapporté de tels événements depuis la survenue de la dernière réaction.
- Un bébé a manifesté un événement similaire, à savoir mouvements saccadés, frissons avec fièvre, fréquence cardiaque rapide et rougeur au niveau du visage, des bras et des jambes, ayant nécessité des médicaments et un refroidissement.
- Un enfant est décédé dans des circonstances susceptibles d'avoir un lien avec l'asfotase alfa. Cet enfant est décédé d'une insuffisance respiratoire liée à une pneumonie. L'appareil à oxygène était également endommagé.

Un enfant présentait une réaction allergique (décrite par les symptômes suivants : rougeur sur le visage, gonflement des yeux, toux, nausées, vertiges, tremblements et difficultés respiratoires) juste après l'administration d'asfotase alfa. Ces symptômes (évalués comme étant d'intensité modérée) ont disparu le jour-même sans traitement. L'enfant a continué à recevoir des injections d'asfotase alfa associées à un traitement complémentaire par antihistaminiques et il n'a par la suite manifesté plus aucun effet indésirable de ce type. Aucun patient n'a présenté de réactions allergiques potentiellement mortelles après avoir reçu de l'asfotase alfa par voie sous-cutanée.

Il se peut que vous présentiez l'un de ces effets indésirables, d'autres effets ou aucun effet indésirable.

Votre médecin vérifiera avec vous si vous présentez des effets indésirables. En cas d'effets indésirables graves, vous devez immédiatement prévenir votre médecin.

L'action de l'asfotase alfa peut diminuer la concentration en calcium dans le sang ou induire l'accumulation de calcium à l'extérieur des os. Votre médecin vérifiera également ces paramètres pendant votre participation à ce programme.

L'asfotase alfa peut également n'avoir aucun effet ; ou arrêter son effet aggravant ainsi votre maladie.

L'utilisation d'une aiguille peut provoquer une réaction au niveau du site d'injection. Les symptômes peuvent comprendre une douleur à l'endroit où l'injection a été administrée ainsi que rougeur, chaleur de la peau, et des boutons de type ampoules.

Prélèvement d'échantillons de sang :

Lors du prélèvement d'échantillons de sang, il se peut que vous présentiez les désagréments suivants :

- douleur, ecchymose ou saignement au niveau du site de ponction
- Somnolence temporaire peu fréquente
- dans de rares cas, évanouissements ou inflammation au niveau du site de ponction
- dans de très rares cas, lésion nerveuse éventuelle

Radiographies

Vous serez exposé(e) aux rayonnements de radiographies. Les effets indésirables des radiographies sont minimes.

D'autres effets indésirables ou désagréments imprévisibles peuvent se produire. Il est également possible que votre état de santé ne s'améliore pas durant votre participation à ce programme ou même que votre maladie s'aggrave.

Si vous avez des questions relatives aux effets indésirables éventuels du médicament ou aux procédures effectuées durant ce programme, veuillez contacter votre médecin.

NOTIFICATION D'INFORMATIONS NOUVELLES

Il se peut que, pendant le déroulement de ce programme, de nouvelles informations importantes sur l'asfotase alfa deviennent disponibles. Vous en serez informé(e). Si des modifications sont apportées au programme, il pourra vous être demandé de signer un nouveau formulaire de consentement si vous souhaitez continuer à participer à ce programme.

CONTACT

Si vous souhaitez des informations complémentaires, mais aussi en cas de problèmes ou d'inquiétude, vous pouvez contacter le médecin en charge du traitement. Vous trouverez les coordonnées en page 1 de ce formulaire de consentement.

En dehors des heures de consultation, adressez-vous aux urgences de votre hôpital en leur signalant que vous participez à ce programme. Votre dossier contiendra les informations utiles au médecin de garde concernant ce programme.

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre d'un programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

II. Consentement éclairé pour l'adolescent (âgé de 12 – 18 ans) en complément du consentement des parents ou du tuteur

Partie exclusivement réservée au/à la patient(e) :

Par la présente, je, soussigné(e) patient(e) (nom & prénom) _____, confirme

- ✓ Que j'ai été informé(e) en détail au sujet du programme
- ✓ Que je comprends les bénéfices et risques
- ✓ Que j'ai pu poser toutes les questions que j'avais et que j'ai obtenu des réponses satisfaisantes à celles-ci
- ✓ Que je comprends que certaines données me concernant seront recueillies (*voir partie III*)
- ✓ Que je consens à participer volontairement à ce programme et que, si je le souhaite, je peux quitter celui-ci à tout moment.
- ✓

Signature du/de la patient(e) : _____

Date : _____

Partie exclusivement réservée au médecin :

Je, soussigné(e) _____ (nom et prénom)
_____ (numéro INAMI) confirme par la présente
avoir informé le/la patient(e) (nom complet du/de la patient(e))
_____ et avoir informé qu'il/elle a donné son
consentement pour participer à ce programme.

Signature du médecin : _____ Date : _____

Partie exclusivement réservée au témoin/à l'interprète (le cas échéant)

Je, soussigné(e), _____ (nom et prénom) avec la
qualification _____ confirme par la présente avoir
été présent(e) durant l'entièreté du processus d'information au/à la patient(e) (nom & prénom)
_____ et je confirme que les informations sur les objectifs et procédures du
programme ont été fournies de manière adéquate, que le/la patient(e) a apparemment compris le programme et
que le consentement à participer à ce programme a été donné librement.

Signature du témoin/de l'interprète : _____ Date : _____

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre d'un programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

III. Informations complémentaires

Annexe 1 : Complément d'informations sur la protection et les droits du/de la participant(e) à un programme médical d'urgence

Comité d'Éthique

Ce programme a été évalué par une comité d'éthique indépendante, à savoir la Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, qui a émis un avis favorable.

Vous ne devez en aucun cas prendre l'avis favorable de la comité d'éthique comme une incitation à participer à cette étude.

Participation volontaire

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions qui vous viennent à l'esprit avant de signer le document. Prenez le temps d'en parler à une personne de confiance si vous le souhaitez.

La participation à ce programme est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Ceci signifie que vous avez le droit de ne pas participer à ce programme ou de vous retirer, sans avoir à vous justifier, même si vous aviez préalablement accepté d'y participer. Votre décision ne modifiera en rien les relations avec votre médecin en charge de votre traitement ni la qualité de votre prise en charge thérapeutique future.

Coûts associés à votre participation

Le promoteur fournira Strensiq® (asfotase alfa) gratuitement tant que la participation de votre enfant à ce programme se poursuivra.

Pour le reste, votre organisme assureur et vous-même continuerez d'assumer les coûts des examens, procédures et autres médicaments faisant partie de ses soins médicaux standards

Vous ne bénéficierez d'aucun dédommagement de la part du promoteur en cas de lésion éventuelle, ni pour les coûts résultant de la participation à ce programme.

Garantie de confidentialité

Certaines informations concernant les effets indésirables, que vous avez rapportés au médecin en charge du traitement durant la participation à ce programme, seront transmises au promoteur. Ces données seront codées afin de ne pas divulguer votre nom.

Vous avez le droit de demander au médecin quelles sont les données qu'il/elle a transmises au promoteur et quelle est leur utilité dans le cadre de ce programme. Vous avez un droit de regard sur ces données et le droit de les faire rectifier au cas où elles seraient incorrectes.

Annexe 2 : Notice pour le/la patient(e)

Les risques liés aux injections sous-cutanées d'asfotase alfa (Strensiq®) sont décrits en détail dans la notice en annexe.

Cette notice contient également des instructions détaillées sur la manière adéquate de conserver, préparer et administrer l'asfotase alfa (Strensiq®)

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre du programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
Médecin en charge du traitement	<i>Nom</i> <i>Adresse</i> <i>Numéro(s) de téléphone</i>

Ce document comprend 3 parties : les informations essentielles à votre prise de décision (I), votre consentement éclairé écrit (II) et des informations complémentaires (III).

I. Informations essentielles à votre décision de laisser participer votre enfant au programme médical d'urgence de l'asfotase alfa.

INTRODUCTION

Votre enfant est invité(e) à participer à ce programme qui lui offre la possibilité de recevoir le traitement par asfotase alfa (Strensiq®), un nouveau médicament pour le traitement de l'hypophosphatasie (HPP).

Avant de prendre votre décision quant à la participation de votre enfant à ce « programme médical d'urgence » (ci-après dénommé « programme »), nous souhaitons vous donner davantage d'informations sur ses implications en termes d'organisation ainsi que sur les avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Votre enfant reçoit un document d'information et de consentement éclairé simplifié. La volonté expresse de votre enfant sera respectée en tout temps.

Veillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser vos questions éventuelles au médecin de votre enfant ou à la personne qui le représente. Vous pouvez prendre votre temps pour vous décider et discuter avec votre médecin, vos amis et votre famille avant de prendre votre décision.

SI VOTRE ENFANT PARTICIPE À CE PROGRAMME, VOUS DEVEZ SAVOIR QUE :

- Ce programme est mis en œuvre après l'évaluation et l'approbation par un comité d'éthique, ainsi que par le comité Global Access to Medical Product (GATM) d'Alexion (un comité interne du promoteur qui évalue en interne des programmes de ce type).
- Votre décision de laisser participer ou non votre enfant à ce programme est totalement volontaire. Votre consentement signé est nécessaire pour la participation de votre enfant. Les soins médicaux de votre enfant ne seront pas influencés si vous décidez de ne pas le/la laisser participer.
- Vous avez également le droit de mettre fin à la participation de votre enfant à n'importe quel moment. Votre décision de mettre un terme à sa participation n'aura aucun impact sur la poursuite de son traitement. Veuillez en informer le médecin en temps utile (c.-à-d. avant que votre enfant quitte ce programme). Il pourra vous être demandé de revenir à l'hôpital pour des examens. Les données de sécurité, recueillies avant le retrait, pourront toujours être utilisées.

OBJECTIF ET DESCRIPTION DU PROGRAMME

Nous invitons votre enfant à participer à un programme médical d'urgence qui lui donnera accès à un traitement parce qu'il/elle souffre d'hypophosphatasie (HPP), une affection principalement avec manifestations osseuses, provoquée par des anomalies au niveau de gènes, appelées mutations. Ces mutations géniques induisent de faibles taux d'une enzyme nécessaire entre autres à la consolidation des os. Le traitement/médicament pour cette affection est appelé l'asfotase alfa.

L'asfotase alfa a été approuvée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) en Belgique mais elle n'est pas encore commercialisée pour l'instant.

Votre enfant recevra l'asfotase alfa dans le cadre d'un programme médical d'urgence qui sera fournie par Alexion.

QU'EST-CE QU'UN « PROGRAMME MÉDICAL D'URGENCE » ?

L'objectif d'un programme médical d'urgence est de donner l'accès à un médicament non encore commercialisé pour traiter une maladie spécifique, à un ou plusieurs patients souffrant d'une maladie grave ou chronique et ne pouvant être suffisamment traités avec les options de traitement actuellement disponibles.

Le médecin de votre enfant a obtenu l'autorisation d'Alexion, la Commission d'éthique et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), et il/elle remplit également toutes les conditions légales requises pour pouvoir traiter votre enfant avec l'asfotase alfa dans le cadre de ce programme.

L'asfotase alfa sera fournie gratuitement sur base individuelle via le programme GATM d'Alexion, jusqu'à ce qu'elle soit remboursée en Belgique pour le traitement de l'hypophosphatasie ou jusqu'à ce que le médecin en charge du traitement décide d'arrêter le traitement de votre enfant avec l'asfotase alfa. Le programme peut également être arrêté par Alexion.

ARRÊT DU PROGRAMME :

Une autorité de réglementation, le comité d'éthique, le médecin en charge du traitement ou Alexion peuvent à tout moment mettre un terme à ce programme ou à la participation de votre enfant à ce programme, et ce avec ou sans votre consentement. Les motifs d'arrêt du programme comprennent, notamment, les points suivants :

- votre enfant manifeste un effet indésirable grave l'obligeant à arrêter le programme pour des raisons de sécurité ;
- le médecin en charge du traitement estime que la poursuite du programme serait néfaste pour votre enfant ;
- votre enfant manifeste une modification de son état de santé nécessitant des médicaments/procédures non autorisé(e)s dans le cadre de ce programme ;
- le programme est annulé par Alexion, par le comité d'éthique ou les autorités compétentes qui ont initialement approuvé le programme ou par votre médecin.

QUE SE PASSERA-T-IL SI MON ENFANT PARTICIPE ?

Si vous décidez de laisser votre enfant participer, il vous sera demandé de signer le formulaire de consentement éclairé. Vous recevrez un exemplaire signé de ce formulaire à conserver.

APERÇU DU PROGRAMME :

Si vous décidez de laisser votre enfant participer, il/elle passera d'abord par une procédure de screening en vue de déterminer s'il/elle est admissible au programme. Si l'on estime, après cette procédure de screening, que votre enfant répond aux critères du programme, il/elle sera inclus(e) dans celui-ci et débutera le traitement.

Toute demande de prolongation du médicament devra s'effectuer conformément à la procédure GATM.

ADMINISTRATION DE L'ASFOTASE ALFA :

L'asfotase alfa sera administrée par injection sous-cutanée (SC) à la dose d'1 mg/kg six jours par semaine ou à la dose de 2 mg/kg trois fois par semaine (soit un total de 6 mg/kg/semaine). « Sous-cutanée » signifie que l'injection est administrée sous la peau. On pourra vous donner des flacons d'asfotase alfa à emporter chez vous. L'asfotase alfa doit être conservée au réfrigérateur. Si vous avez un quelconque problème de conservation de l'asfotase alfa, veuillez contacter le médecin en charge du traitement. La quantité totale d'asfotase alfa pourra être adaptée en fonction des variations du poids corporel de votre enfant. Le médecin en charge du traitement pourra décider d'adapter la dose.

Le personnel de l'hôpital vous formera à la préparation et à l'administration de l'injection SC d'asfotase alfa à votre enfant. L'asfotase alfa peut uniquement être prise par l'enfant qui participe au programme. Tous les médicaments doivent être tenus hors de la portée des autres enfants et de toute personne présentant une capacité de lecture ou de compréhension limitée.

PROCÉDURES DU PROGRAMME :

Ce programme comportera des examens tels que les suivants :

Des échantillons de sang et d'urine : seront prélevés pour des analyses biologiques à la fois de routine. Pour les échantillons de sang, on pourra prélever, lors de chaque visite, environ 2-5 cuillères à café (environ 10 ml - 25 ml) de sang dans une veine du bras de votre enfant.

Tests de grossesse : Si votre enfant est une fille en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera également réalisé (selon le choix du médecin). Votre enfant ne subira aucun examen pouvant comporter un risque pour la femme enceinte/l'embryon/le fœtus avant que le personnel du programme n'ait confirmé la négativité du résultat du test de grossesse.

Des paramètres vitaux : seront mesurés, y compris température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et tension artérielle.

Examen clinique : Votre enfant subira un examen clinique complet et l'on effectuera des mesures corporelles (taille et poids).

Radiographies du squelette : Les radiographies comprendront des clichés des bras et des jambes.

Test de marche de 6 minutes* : Il sera demandé à votre enfant de marcher pendant 6 minutes le long d'un parcours préalablement mesuré. Des parties de cet examen pourront être enregistrées sur vidéo afin d'évaluer la capacité de marche. Toutes les images l'identifiant sur la vidéo seront masquées.

*Non applicable chez les bébés

Enquête succincte sur la douleur physique (SF-36) : Il vous sera demandé de compléter une brève enquête de santé composée de 36 questions relatives à la santé et au bien-être de votre enfant.

PLAN DES ÉVALUATIONS DU PROGRAMME :

Si vous décidez de laisser votre enfant participer au programme, les procédures décrites ci-dessous seront réalisées :

Visite de screening :

L'objectif de la visite de screening est de déterminer si votre enfant est admissible à la participation à ce programme et d'effectuer les examens initiaux du programme.

Lors de la visite de screening :

- On discutera avec votre enfant et vous du formulaire de consentement éclairé et des procédures du programme, et votre enfant et vous aurez l'opportunité de poser des questions. Si vous décidez de laisser votre enfant participer, vous signerez le document de consentement éclairé et en recevrez un exemplaire signé avant la réalisation d'une quelconque procédure du programme.
- Les critères d'admissibilité à ce programme seront passés en revue avec votre enfant et vous.
- Des informations démographiques (sexe et origine ethnique) ainsi que ses antécédents médicaux complets seront recueillis
- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).
- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des radiographies du squelette seront réalisées.
- Test de marche de 6 minutes (non applicable chez les bébés)
- Enquête succincte sur la douleur physique.
- La première dose d'asfotase alfa sera administrée au centre d'étude lors de la visite initiale.

Visite de la semaine 4

Votre enfant reviendra à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Enquête succincte sur la douleur physique.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).

Visite de la semaine 12

Votre enfant reviendra à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Test de marche de 6 minutes (non applicable chez les bébés)
- Enquête succincte sur la douleur physique.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).

Visite de la semaine 24 (mois 6 puis tous les 6 mois)

Votre enfant reviendra à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Pour les filles en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).
- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des radiographies du squelette seront réalisées.

RISQUES GÉNÉRAUX ET DÉSAGRÈMENTS

La participation à ce programme, impliquant l'administration d'asfotase alfa, peut comporter des risques imprévus. Au cours de ce programme, il est possible que votre enfant manifeste les effets indésirables suivants.

Médicament asfotase alfa :

Les données issues d'études cliniques sur l'asfotase alfa déjà réalisées chez des bébés et des enfants atteints d'HPP ont démontré que ce traitement était généralement bien toléré. Chez les bébés, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés jusqu'à présent étaient les suivants : fièvre, vomissements, diminution des taux de calcium, irritabilité, douleurs osseuses et réaction au niveau du site d'injection. Les réactions au niveau des sites d'injection comprenaient : rougeur, gonflement, amincissement de la peau, décoloration de la peau, boutons, douleur, démangeaisons, accumulation de tissu et dépôts de calcium.

Chez les adolescents, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés jusqu'à présent avec le traitement par asfotase alfa étaient les suivants : réactions au niveau du site d'injection (rougeur, décolorations, démangeaisons, douleur et gonflement). Les réactions au niveau du site d'injection étaient généralement légères. Il faut alterner les sites d'injection afin de permettre la guérison entre les injections. Si des réactions sont en cours au niveau d'un ancien site d'injection, on ne pourra pas administrer de nouvelles injections à cet endroit.

Lors de l'administration du médicament directement dans une veine (ce qui ne correspond pas à la manière dont le médicament est utilisé dans le cadre de ce programme), un enfant traité par asfotase alfa a manifesté une réaction modérée décrite comme suit : irritabilité, légère fièvre, frissons et chair de poule. La famille de ce patient a décidé de ne plus le laisser poursuivre sa participation à l'étude.

Cinq patients inclus dans les études ont rapporté des événements indésirables sévères avec l'asfotase alfa, pour lesquels les médecins investigateurs pensent qu'il existe un lien avec le médicament. Un patient a manifesté le même événement indésirable deux fois. Chacun des autres événements indésirables n'a été rapporté qu'une seule fois, par un seul patient.

- Un bébé a contracté une infection du foie (hépatite). Ce patient prenait d'autres médicaments dont on sait qu'ils endommagent le foie.
- Un patient a manifesté une perte d'audition (qui était peut-être présente à la naissance) et une soudure prématurée des os du crâne (cranosynostose). On sait qu'il existe un lien entre perte d'audition et cranosynostose et l'HPP.
- Un patient adulte a présenté des tremblements, des frissons, une perte de sensibilité au niveau des lèvres et des maux de tête, et ce à deux reprises dans un bref délai après l'administration de l'injection d'asfotase alfa. Ce patient n'a plus rapporté de tels événements depuis la survenue de la dernière réaction.
- Un bébé a manifesté un événement similaire, à savoir mouvements saccadés, frissons avec fièvre, fréquence cardiaque rapide et rougeur au niveau du visage, des bras et des jambes, ayant nécessité des médicaments et un refroidissement.
- Un enfant est décédé dans des circonstances susceptibles d'avoir un lien avec l'asfotase alfa. Cet enfant est décédé d'une insuffisance respiratoire liée à une inflammation pulmonaire après l'endommagement de l'équipement d'apport d'oxygène du patient.

Le médecin en charge du traitement surveillera attentivement votre enfant afin de déterminer si un éventuel effet indésirable se manifeste.

Au cours de ce programme, votre enfant fera également l'objet d'une surveillance afin de détecter d'éventuels effets indésirables pouvant être causés par un faible taux de calcium dans le sang ou d'autres substances du corps pouvant induire l'accumulation de calcium dans des endroits extérieurs aux os.

L'administration d'asfotase alfa peut entraîner un état dans lequel le propre organisme de votre enfant devient résistant à l'asfotase alfa. La maladie peut alors s'aggraver.

Des réactions allergiques graves, voire fatales dans de rares cas, peuvent se produire lors de l'administration de n'importe quel médicament. Vous devrez immédiatement informer le médecin en charge du traitement si votre enfant manifeste des associations de symptômes allergiques tels qu'essoufflement, éruption, urticaire, démangeaisons, gonflement des paupières ou des lèvres. L'absence de traitement de tels symptômes allergiques peut entraîner une urgence médicale. Un enfant a manifesté une réaction allergique (décrite comme une rougeur du visage, un gonflement des yeux, de la toux, des nausées, des vertiges, des tremblements et des problèmes respiratoires) juste après l'administration d'asfotase alfa. Ces symptômes (évalués comme étant d'intensité modérée) ont disparu le jour-même, sans traitement. L'enfant a continué de recevoir des injections d'asfotase alfa, associées à des médicaments supplémentaires (antihistaminiques) et il n'a plus manifesté d'effet indésirable similaire. On n'a constaté des réactions allergiques potentiellement mortelles chez aucun des patients recevant de l'asfotase alfa par voie sous-cutanée.

L'utilisation d'une aiguille en elle-même peut provoquer une réaction au niveau du site d'injection. Les symptômes peuvent comprendre une douleur à l'endroit où l'injection a été administrée ainsi que rougeur, chaleur de la peau, et des boutons de type ampoules (kystes).

Prélèvement d'échantillons de sang :

Les risques et désagréments associés aux aiguilles ou petits tuyaux introduits dans le bras, la main, le pied ou la jambe pour le prélèvement d'échantillons de sang comprennent :

- douleur, ecchymose ou saignement au niveau du site de ponction
- Somnolence ou perte de conscience/vigilance passagère dans de rares cas, évanouissement ou inflammation au niveau du site de ponction
- dans de rares cas, éventuelle lésion nerveuse pouvant entraîner des dommages irréversibles au nerf, ce qui peut causer une douleur chronique une perte de la sensibilité et une diminution potentielle de la qualité de vie

Radiographies

Votre enfant sera exposé(e) aux rayonnements de radiographies. Les effets indésirables des radiographies sont minimes. La dose de rayonnement efficace de ces procédures est d'environ 0,01 mSv, ce qui équivaut à peu près à la dose journalière de rayonnement de fond à laquelle une personne moyenne est exposée.

Risques non physiques :

Les risques non physiques comprennent :

- Sentiments désagréables dus au fait que vous administrez le médicament à votre enfant ou que vous faites prendre le médicament à votre enfant.
- Perte de revenus pour les parents qui accompagnent leur enfant au cours des visites du programme.
- Préoccupation ou anxiété éventuelles liées à la nature sensible des questions posées.

D'autres effets indésirables ou désagréments imprévisibles peuvent se produire. Il est également possible que l'état de santé de votre enfant ne s'améliore pas durant sa participation à ce programme ou même que la maladie s'aggrave.

Le médicament peut uniquement être pris par l'enfant auquel/à laquelle il a été prescrit. Le médicament doit être tenu hors de la portée des autres enfants et de toute personne présentant une capacité limitée de lecture ou de compréhension de textes écrits.

Si vous avez des questions relatives aux effets indésirables éventuels du médicament ou aux procédures effectuées durant ce programme, veuillez contacter le médecin en charge du traitement.

NOTIFICATION D'INFORMATIONS NOUVELLES

Il se peut que, pendant le déroulement de ce programme, de nouvelles informations importantes sur l'asfotase alfa deviennent disponibles. Vous en serez informé(e). Si des modifications sont apportées au programme, il pourra vous être demandé de signer un nouveau formulaire de consentement.

Si, à la lumière de ces nouvelles informations importantes, vous décidez de mettre un terme à la participation de votre enfant au programme, le médecin en charge du traitement veillera à ce que votre enfant continue d'être traité(e) de la meilleure manière qui soit.

BÉNÉFICES

En participant à ce programme, vous fournirez au médecin en charge du traitement des informations sur les effets de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP. Votre enfant pourrait tirer ou non un bénéfice médical direct de sa participation au programme. Nous espérons que les informations obtenues grâce à ce programme seront bénéfiques à l'avenir pour d'autres patients souffrant d'HPP.

Dans le cadre d'un précédent programme mené chez des bébés et des jeunes enfants souffrant d'HPP, les sujets ayant reçu l'asfotase alfa ont montré un développement osseux et une amélioration de la respiration. Dans le cadre d'un autre programme, l'asfotase alfa a été administrée à des enfants plus âgés souffrant d'HPP. Ces enfants ont présenté une amélioration au niveau des os, de la marche et de la force après la prise d'asfotase alfa. Il est possible que votre enfant ne manifeste pas les mêmes effets.

Votre enfant n'est pas obligé(e) de participer à ce programme pour bénéficier d'un traitement pour son affection. Discutez de toutes les options de traitement avec votre médecin.

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR ASFOTASE ALFA

La participation de votre enfant est volontaire. Vous avez le droit de mettre un terme à la participation de votre enfant à ce programme pour quelque raison que ce soit, sans devoir vous justifier.

Il est possible aussi que ce soit le médecin qui mette fin à la participation de votre enfant à ce programme parce qu'il/elle estime que c'est préférable pour sa santé.

Il arrive parfois également que le comité d'éthique ou les autorités compétentes, qui ont initialement approuvé le programme, mettent fin à celui-ci. Le programme GATM peut également être arrêté par Alexion. Le programme sera de toute façon arrêté lorsque Strensiq® (asfotase alfa) sera remboursé en Belgique pour le traitement de l'HPP.

CONTACT

Si vous souhaitez des informations complémentaires, mais aussi en cas de problèmes ou d'inquiétude, vous pouvez contacter le médecin en charge du traitement. Vous trouverez les coordonnées en page 1 de ce formulaire de consentement.

En dehors des heures de consultation, adressez-vous aux urgences de votre hôpital en leur signalant que votre enfant participe à ce programme. Le dossier de votre enfant contiendra les informations utiles au médecin de garde concernant ce programme.

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre d'un programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Commission d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

II. Consentement éclairé pour les parents ou le tuteur (*représentant(e) légal(e)*)

Partie exclusivement réservée au/à la représentant(e) légal(e)* du/de la patient(e) :

Par la présente, je, soussigné(e) (nom & prénom) _____, représentant(e) légal(e) du/de la patient(e) (nom & prénom) _____ confirme

- ✓ Que j'ai été informé(e) au sujet du Programme médical d'urgence de l'asfotase alfa destiné au traitement des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie.
- ✓ Je déclare avoir été informé(e) sur la nature du programme, son but, sa durée, les éventuels bénéfices et risques, et savoir ce que l'on attend de mon enfant et de moi. J'ai pris connaissance du document d'information (*Partie I de ce document*) et des informations complémentaires (*Partie III de ce document*)
- ✓ J'ai disposé de 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'ai obtenu une réponse claire à mes questions.
- ✓ Je comprends que la participation à ce programme est volontaire et que je suis libre d'y mettre fin sans que cela ne nuise aux relations avec l'équipe thérapeutique en charge de la santé de mon enfant.
- ✓ Je comprends que des données concernant mon enfant seront récoltées pendant sa participation à ce programme et que le médecin et le promoteur se portent garants de la confidentialité de ces données.
- ✓ Je consens au traitement de ces données personnelles selon les modalités décrites dans la rubrique traitant des garanties de confidentialité (*Partie III de ce document*). Je donne également mon accord au transfert et au traitement de ces données codées dans d'autres pays que la Belgique.
- ✓ J'accepte que les représentants du promoteur, le médecin et son équipe, ainsi que d'autres personnes, aient accès aux données médicales et aux informations personnelles de mon enfant, selon les modalités décrites dans le présent formulaire d'information.
- ✓ En signant ce document, je consens à l'utilisation des données personnelles de mon enfant conformément à la législation belge et à l'avis 24/2014 du 2 avril 2014 relatifs à la protection de la vie privée.
- ✓ J'accepte que le médecin généraliste et d'autres spécialistes en charge de la santé de mon enfant soient informés de sa participation à ce programme (**veuillez biffer cette phrase si vous n'êtes pas d'accord**).
- ✓ J'ai reçu un exemplaire de ce document (Parties I, II et III).

Signature du/de la représentant(e) légal(e) : _____

Date : _____

***Représentant(e) légal(e)**

« Dans le cas d'un mineur (< 18 ans), le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par les parents exerçant l'autorité légale sur ce mineur ou, à défaut, par le tuteur du mineur ; le mineur est impliqué dans l'exercice du droit en question, en tenant compte de son âge et de son degré de maturité. À cet effet, le mineur reçoit, préalablement à l'expérimentation, des informations adaptées à sa capacité de compréhension par un personnel pédagogiquement qualifié.

La volonté expresse du mineur est également examinée et respectée par l'investigateur dans la mesure où le mineur est capable de se former une opinion et d'évaluer les informations quant à sa participation à l'expérimentation, à son refus d'y participer ou encore à son désir d'en être retiré. Ce consentement doit exprimer la volonté présumée du mineur et peut être retiré à tout moment sans que le mineur encoure un quelconque préjudice de ce fait ; »

Source : Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (Article 7).

« Dans le cas d'un majeur (≥ 18 ans) qui tombe sous le statut de la minorité prolongée ou de la déclaration d'incapacité, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par ses parents ou par son tuteur.

Dans le cas d'un majeur [incapable de donner son consentement pour la participation à des expérimentations et] qui n'est pas concerné par les dispositions de l'alinéa précédent, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par un représentant désigné préalablement par l'intéressé, par un mandat écrit particulier daté et signé par les deux parties.

À défaut d'un tel mandat, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par l'époux cohabitant, le partenaire cohabitant légal ou le partenaire cohabitant effectif.

À défaut, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé, par ordre décroissant, par un enfant majeur, les père ou mère, un frère ou une sœur majeur(e) de l'intéressé. En cas de conflit entre frères et sœurs majeurs, il est présumé ne pas y avoir eu de consentement ; »

Source : Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (Article 8).

Partie exclusivement réservée au médecin :

Je, soussigné(e) _____ (nom et prénom) _____ (numéro INAMI) confirme par la présente avoir informé le/la représentant(e) légal(e) (nom & prénom) _____ du/de la patient(e) (nom complet du/de la patient(e)) _____ et avoir informé le/la patient(e) lui-même/elle-même (en cas de maturité intellectuelle suffisante), et qu'il (elle/ils) a (ont) donné son/leur consentement à la participation de l'enfant à ce programme.

Signature du médecin : _____ Date : _____

Partie exclusivement réservée au témoin/à l'interprète (le cas échéant)

Je, soussigné(e), _____ (nom et prénom) avec la qualification _____ confirme par la présente avoir été présent(e) durant l'entièreté du processus d'information au/à la représentant(e) légal(e) (nom & prénom) _____ et je confirme que les informations sur les objectifs et procédures du programme ont été fournies de manière adéquate, que le/la représentant(e) légal(e) a apparemment compris le programme et que le consentement à participer à ce programme a été donné librement.

Signature du témoin/de l'interprète : _____ Date : _____

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre d'un programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

III. Informations complémentaires

Annexe 1 : Complément d'informations sur la protection et les droits du/de la participant(e) à un programme médical d'urgence

Comité d'Éthique

Ce programme a été évalué par un comité d'éthique indépendante, à savoir la Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, qui a émis un avis favorable. Le comité d'éthique a pour tâche de protéger les personnes qui participent à des programmes. Ils s'assurent que vos droits en tant que patient(e) et en tant que participant(e) à un programme sont respectés, qu'au vu des connaissances actuelles, l'équilibre entre risques et bénéfices reste favorable aux participants, que l'étude est scientifiquement pertinente et éthique.

Vous ne devez en aucun cas prendre l'avis favorable du comité d'éthique comme une incitation à laisser participer votre enfant à cette étude.

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.

La participation à ce programme est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Ceci signifie que vous avez le droit de ne pas laisser participer votre enfant à ce programme ou de retirer votre enfant, sans avoir à vous justifier, même si vous aviez préalablement accepté de le laisser y participer. Votre décision ne modifiera en rien les relations avec le médecin en charge du traitement de votre enfant ni la qualité de sa prise en charge thérapeutique future.

Pour la sécurité de votre enfant, il est toutefois recommandé d'informer votre médecin si vous décidez de mettre un terme à sa participation à ce programme.

Si vous acceptez de laisser votre enfant participer à ce programme, vous devrez signer le consentement éclairé (*Partie II de ce document*).

Le médecin en charge du traitement signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il/elle vous a fourni les informations nécessaires à propos de ce programme. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

Coûts associés à votre participation

Le promoteur fournira Strensiq® (asfotase alfa) gratuitement tant que la participation de votre enfant à ce programme se poursuivra.

Pour le reste, votre organisme assureur et vous-même continuerez d'assumer les coûts des examens, procédures et autres médicaments faisant partie de ses soins médicaux standards

Vous ne bénéficierez d'aucun dédommagement de la part du promoteur en cas de lésion éventuelle, ni pour les coûts résultant de la participation à ce programme.

Garantie de confidentialité

Certaines informations concernant les effets indésirables, que vous avez rapportés au médecin en charge du traitement durant la participation à ce programme, seront transmises au promoteur.

Vous avez le droit de demander au médecin quelles sont les données qu'il/elle a transmises au promoteur et quelle est leur utilité dans le cadre de ce programme. Vous avez droit de regard sur ces données et le droit de les faire rectifier au cas où elles seraient incorrectes.

Le médecin en charge du traitement a un devoir de confidentialité vis à vis de ces données collectées. Afin de préserver l'anonymat de votre enfant, son identité sera remplacée par un code d'identification lors de chaque transfert de ses données au promoteur.

Toutes les informations relatives à ce programme sont confidentielles. Ces informations sont la propriété du promoteur. Nous vous demandons de ne pas divulguer ces informations. Vous pouvez discuter en toute confiance de ces informations avec votre médecin généraliste ou avec des membres de votre famille ou des amis

dans le cadre de conversations relatives aux soins de santé de votre enfant ou pour vous aider dans votre prise de décision quant à la participation ou non à ce programme.

Protection de la vie privée

L'identité de votre enfant et sa participation à ce programme seront traitées de manière strictement confidentielle. Les données à caractère personnel seront consignées dans un registre central, spécifique à ce programme, et traitées par le responsable du programme. Ces données à caractère personnel seront obtenues pour des finalités bien définies et explicites, et elles ne seront pas traitées ultérieurement d'une manière incompatible avec ces finalités. La protection des données personnelles est garantie par l'avis 24/2014 du 2 avril 2014 relatif à la protection de la vie privée.

Annexe 2 : Notice pour le/la patient(e)

Les risques liés aux injections sous-cutanées d'asfotase alfa (Strensiq®) sont décrits en détail dans la notice en annexe.

Cette notice contient également des instructions détaillées sur la manière adéquate de conserver, préparer et administrer l'asfotase alfa (Strensiq®)

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van het medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Opdrachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethisch comité	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
Behandelende arts	<i>Naam</i> <i>Adres</i> <i>Telefoonnummer(s)</i>

Dit document bestaat uit 3 delen: de noodzakelijke informatie (I) die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke geïnformeerde toestemming (II) en aanvullende informatie (III).

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om uw kind te laten deelnemen (6 pagina's) aan het medisch noodprogramma Asfotase Alfa.

INLEIDING

Uw kind wordt uitgenodigd om deel te nemen aan dit programma, dat uw kind de mogelijkheid biedt - de behandeling met asfotase alfa (Strensiq®), een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van de ziekte hypofosfatase (HPP) te ontvangen.

Voordat u beslist of u uw kind laat deelnemen aan dit "medisch noodprogramma" (verder programma genoemd) willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's zijn. Zo kunt u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Uw kind krijgt een vereenvoudigd informatie- en toestemmingsdocument. Er zal te allen tijde rekening gehouden worden met de uitdrukkelijke wil van uw kind.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen en eventuele vragen te bespreken met de arts van uw kind of zijn of haar vertegenwoordiger. U mag uw tijd nemen om uw beslissing te nemen en u mag het bespreken met uw arts, vrienden en familie voordat u uw beslissing neemt.

ALS UW KIND AAN DIT PROGRAMMA DEELNEEMT, MOET U HET VOLGENDE WETEN:

- Dit programma wordt opgestart na evaluatie en goedkeuring door één ethisch comité alsook het Global Access to Medical Product (GATM) comité van Alexion (een intern comité bij de opdrachtgever die intern programma's als dit evalueert).
- Uw beslissing om uw kind al dan niet te laten deelnemen aan dit programma is geheel vrijwillig. Voor deelname van uw kind is uw ondertekende toestemming nodig. De medische zorg van uw kind zal niet beïnvloed worden als u beslist uw kind niet te laten deelnemen.
- U heeft ook het recht om op gelijk welk moment de deelname van uw kind stop te zetten. Uw beslissing om de deelname te stoppen, zal geen enkele invloed hebben op uw kind's verdere behandeling. Gelieve de arts tijdig op de hoogte te stellen (maw voordat uw kind zich terugtrekt uit dit programma). Men kan u vragen terug te keren naar het ziekenhuis voor tests. De veiligheidsgegevens die voorafgaand aan de terugtrekking verzameld werden, kunnen nog steeds gebruikt worden

DOELSTELLING EN BESCHRIJVING VAN HET PROGRAMMA

Uw kind wordt gevraagd om deel te nemen aan een medisch noodprogramma dat uw kind toegang zal verlenen tot een behandeling omdat uw kind hypofosfatase (HPP) heeft, een botstoornis die veroorzaakt wordt door

wijzigingen in genen die men mutaties noemt. Deze genmutaties leiden tot lage niveaus van een enzym dat nodig is om de botten te verharderen. De behandeling/ medicatie voor deze behandeling wordt asfotase alfa genoemd. Asfotase alfa werd goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor medicijnen en gezondheidsprodukten (FAMHP) in België maar is op dit moment commercieel nog niet beschikbaar op de markt. Uw kind zal asfotase alfa krijgen in het kader van een medisch noodprogramma dat wordt geleverd door Alexion.

WAT IS EEN “MEDISCH NOODPROGRAMMA”?

Het doel van een medisch noodprogramma is een geneesmiddel dat nog niet beschikbaar is op de markt om een specifieke ziekte te behandelen, beschikbaar te maken voor één of meer patiënten die lijden aan een chronische of ernstige ziekte en die onvoldoende kunnen behandeld worden met de huidige beschikbare behandelingsopties.

De arts van uw kind heeft goedkeuring van Alexion en van de Ethische Commissie gekregen en voldoet ook aan alle wettelijke eisen die nodig zijn om uw kind te kunnen behandelen met asfotase alfa in het kader van dit programma.

Asfotase alfa zal gratis geleverd worden via het Alexion GATM programma op individuele basis, tot het terugbetaald wordt in België voor de behandeling van hypofosfatase, of totdat de behandelende arts beslist om de behandeling van uw kind met asfotase alfa te stoppen. Het programma kan ook stopgezet worden door Alexion.

BEËINDIGING VAN HET PROGRAMMA:

Een regelgevende autoriteit, het ethisch comité, de behandelende arts of Alexion kan het programma of de deelname van uw kind aan dit programma gelijk wanneer en met of zonder uw instemming stopzetten. De redenen voor stopzetting van het programma omvatten, maar zijn niet beperkt tot, het volgende:

- uw kind ervaart een ernstige bijwerking wat u noodzaakt om veiligheidsredenen van uw kind te stoppen met het programma;
- de behandelende arts beslist dat het programma verderzetten schadelijk zou zijn voor uw kind;
- uw kind ervaart een wijziging in zijn/haar conditie die medicatie/procedures vereist die niet zijn toegelaten in dit programma;
- het programma wordt door Alexion, het ethisch comité of de bevoegde autoriteiten die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor het programma, of uw arts, geannuleerd.

WAT ALS MIJN KIND DEELNEEMT?

Als u beslist tot deelname van uw kind, zal men u vragen om het formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen. U ontvangt een ondertekende kopie van dit formulier om te bewaren.

PROGRAMMAOVERZICHT:

Als u beslist om uw kind te laten deelnemen, zal uw kind eerst een screeningproces ondergaan om te bepalen of uw kind in aanmerking komt voor het programma. Als uw kind na het screeningproces geschikt geacht wordt voor het programma, zal uw kind in het programma worden ingeschreven en zal de behandeling beginnen.

Aanvraag tot verlenging van de medicatie dient te gebeuren in overeenstemming met de GATM procedure.

TOEDIENING ASFOTASE ALFA:

Asfotase alfa zal toegediend worden via een subcutane injectie (SC) van 1 mg/kg/dosis asfotase alfa, zes dagen per week of twee mg/kg driemaal per week (voor een totaal van 6 mg/kg/week). Subcutaan betekent dat de injectie onder de huid zal worden gegeven. Men kan u flesjes asfotase alfa geven om mee naar huis te nemen. U moet asfotase alfa in een koelkast bewaren. Als u enige problemen ervaart met het opslaan van asfotase alfa, neem dan contact op met de behandelende arts. De totale hoeveelheid asfotase alfa kan aangepast worden, overeenkomstig veranderingen in het lichaamsgewicht van uw kind. De behandelende arts kan besluiten de dosis aan te passen.

U zal door het ziekenhuispersoneel opgeleid worden in het bereiden en het toedienen van de SC injectie van asfotase alfa aan uw kind. Asfotase alfa mag enkel genomen worden door het kind dat deelneemt aan het programma. Alle medicatie moet buiten bereik gehouden worden van andere kinderen en personen met beperkt vermogen te lezen of te begrijpen.

PROGRAMMAPROCEDURES:

Dit programma zal tests omvatten zoals:

Bloed- en urinestalen: zullen voor zowel routinematige als onderzoeksgelateerde laboratoriumtests afgenomen worden. Onderzoeksgelateerde bloedtests zullen optioneel zijn en naar oordeel van de behandelende arts uitgevoerd worden. Voor de bloedstalen kan tijdens elk bezoek ongeveer 2-5 theelepels (ongeveer 10 ml - 25 ml) bloed uit een ader van de arm van uw kind genomen worden.

Zwangerschapstests: Als uw kind een meisje is van vruchtbare leeftijd, zal ook een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts). Uw kind zal geen beoordelingen ondergaan die een risico kunnen vormen voor een zwangere vrouw/embryo/foetus totdat het programmapersoneel bevestigd heeft dat de resultaten van de zwangerschapstest negatief is.

Vitale parameters: zullen worden afgenomen, inclusief temperatuur, hartslag, ademhalingsfrequentie en bloeddruk.

Lichamelijk onderzoek: Uw kind zal een volledig lichamelijk onderzoek ondergaan en men zal lichaamsmetingen uitvoeren (lengte en gewicht).

Röntgenstralen skelet: Röntgenstralen zullen aanzichten van armen en benen omvatten.

6-minuten wandeltest*: Men zal uw kind vragen gedurende 6 minuten rond een vooraf gemeten parcours te lopen. Delen van de beoordeling kunnen opgenomen worden op video om veranderingen in het wandelvermogen te beoordelen. Alle identificerende beelden op de video zullen afgedekt worden.

*Niet van toepassing bij baby's

Korte lichaamsspinnenquête (SF-36): Men zal u vragen om een korte gezondheidsenquête in te vullen die 36 vragen bevat over de gezondheid en welzijn van uw kind.

SCHEMA VAN PROGRAMMABEOORDELINGEN:

Als u beslist om uw kind te laten deelnemen aan het programma, zullen de volgende uiteengezette procedures uitgevoerd worden:

Screening- en basislijnbezoek:

Het doel van het screening-/basislijnbezoek is het bepalen of uw kind geschikt is voor deelname aan het programma en om initiële programmabeoordelingen uit te voeren.

Bij het screening-/basislijnbezoek:

- Het formulier voor geïnformeerde toestemming en programmaprocedures zullen met u en uw kind besproken worden en u en uw kind zullen de kans krijgen om vragen te stellen. Als u beslist om uw kind te laten deelnemen, zal u het document voor geïnformeerde toestemming ondertekenen en er een ondertekende kopie van krijgen voordat gelijk welke programmaprocedures worden uitgevoerd.
- De toegangsvereisten voor dit programma zullen met u en uw kind overlopen worden.
- Demografische informatie (geslacht en ras) en een volledige medische voorgeschiedenis zullen ingezameld worden.
- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- Voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).
- Men zal een lichamelijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Men zal röntgenfoto's van het skelet nemen.

- 6-minuten wandeltest (niet van toepassing bij baby's)
- Korte lichaamspijnenquête.
- De eerste dosis asfotase alfa zal tijdens het basislijnbezoek toegediend worden in het studiecentrum.

Bezoek week 4

Uw kind zal naar het ziekenhuis terugkomen voor de volgende procedures:

- Men zal een lichamenlijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- Korte lichaamspijnenquête.
- Voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).

Bezoek week 12

Uw kind zal naar het ziekenhuis terugkomen voor de volgende procedures:

- Men zal een lichamenlijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- 6-minuten wandeltest (niet van toepassing bij baby's)
- Korte lichaamspijnenquête.
- Voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).

Bezoek voor week 24 (maand 6 en elke 6 maanden daarna)

Uw kind zal naar het ziekenhuis terugkomen voor de volgende procedures:

- Er zullen bloed- en urinestalen worden afgenomen.
- Voor meisjes van vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen (keuze van de arts).
- Men zal een lichamenlijk onderzoek uitvoeren dat vitale functies omvat.
- Men zal röntgenfoto's van het skelet nemen.

ALGEMENE RISICO'S EN ONGEMAKKEN

Deelname aan dit programma waarbij asfotase alfa wordt toegediend, kan onvoorzienbare risico's met zich meebrengen. Het is mogelijk dat tijdens dit programma de volgende bijwerkingen zich voordoen bij uw deelnemend kind.

Geneesmiddel asfotase alfa:

Gegevens uit klinische studies met asfotase alfa die reeds uitgevoerd werden bij baby's en kinderen met HPP hebben aangetoond dat de behandeling over het algemeen goed verdragen werd. Bij baby's waren de tot nog toe vaakst gemelde bijwerkingen koorts, braken, verminderde calciumwaarden, irriteerbaarheid, botpijn en reactie op de injectieplaats. De reacties op de injectieplaatsen omvatten roodheid, zwelling, verdunning van de huid, verkleuring van de huid, bulten, pijn, jeuk, ophoping van vetweefsel en afzettingen van calcium.

Bij adolescenten waren de tot nog toe vaakst gemelde bijwerkingen van behandeling met asfotase alfa reacties op de injectieplaats (roodheid, verkleuringen, jeuk, pijn en zwelling). De reacties op de injectieplaats waren doorgaans licht.

De injectieplaatsen moeten afgewisseld worden om genezing tussen injecties door mogelijk te maken. Als er lopende reacties zijn op een oude injectieplaats, mogen op deze plaats geen nieuwe injecties toegediend worden.

Bij rechtstreeks in een ader toedienen van het geneesmiddel (wat niet de manier is waarop het geneesmiddel in dit programma gebruikt wordt), ervoer een kind dat behandeld werd met asfotase alfa een matige reactie die beschreven werd als irriteerbaarheid, lichte koorts, rillingen en kippenvel. De familie van de patiënt besloot om de patiënt niet langer te laten deelnemen aan de studie.

Vijf patiënten die ingeschreven waren in de studies meldden ernstige bijwerkingen van asfotase alfa waarvan de onderzoeksartsen menen dat ze verband houden met het geneesmiddel. Eén patiënt ervoer dezelfde bijwerking tweemaal. Elk van de andere bijwerkingen werden slechts eenmaal gemeld, door één patiënt.

- Een baby kreeg leverinfectie (hepatitis). De patiënt nam andere medicatie waarvan gekend is dat ze schade berokkenen aan de lever.
- Eén patiënt ervoer gehoorverlies dat mogelijk aanwezig was bij de geboorte en vroege fusie van de schedelbeenderen (craniosynostose). Van gehoorverlies en craniosynostose is gekend dat ze verband houden met HPP.
- Een volwassen patiënt kreeg tremors, rillingen, verlies van gevoel in de lippen en hoofdpijn, en dit tweemaal in de korte tijdsperiode na het krijgen van een injectie met asfotase alfa. Deze patiënt heeft geen gelijkaardige voorvallen gemeld sinds de laatste reactie zich voordeed.
- Een baby ervoer een gelijkaardig voorval: schuddende bewegingen, rillingen met koorts, snelle hartslag en blozen in het gezicht, armen en benen die medicatie en afkoeling vereisten.
- Eén kind stierf onder omstandigheden die mogelijk verband hielden met asfotase alfa. Dit kind stierf van longontsteking gerelateerd ademhalingsfalen na schade aan de zuurstofleveringsuitrusting van de patiënt.

De behandelende arts zal uw kind op gepaste manier onder toezicht houden om te bepalen of zich al dan niet een bijwerking voordoet.

Tijdens het programma zal uw kind ook onder toezicht gehouden worden op mogelijke bijwerkingen die veroorzaakt kunnen worden door een laag niveau van calcium in het bloed of andere lichaamsstoffen die kunnen leiden tot calciumophoping in plaatsen buiten het bot.

De toediening van asfotase alfa kan leiden tot een conditie waarbij het lichaam van uw kind zelf resistent wordt voor asfotase alfa. De ziekte kan dan erger worden.

Ernstige, en in zeldzame gevallen zelfs fatale allergische reacties kunnen zich voordoen bij het toedienen van gelijk welk geneesmiddel. U moet de behandelende arts onmiddellijk op de hoogte brengen van combinaties van allergiesymptomen zoals kortademigheid, uitslag, netelroos, jeuk, zwelling van de oogleden of lippen die zich bij uw kind voordoen. Niet behandelde allergiesymptomen kunnen een medisch noodgeval veroorzaken. Een kind kreeg een allergische reactie (beschreven als roodheid in het gezicht, gezwollen ogen, hoesten, misselijkheid, duizeligheid, beven en problemen met ademhaling) kort na toediening van asfotase alfa. Deze symptomen (beoordeeld als van matige intensiteit) verdwenen dezelfde dag, zonder behandeling. Het kind bleef injecties met asfotase alfa krijgen, samen met bijkomende medicatie (antihistaminen) en ervoer geen enkele gelijkaardige bijwerkingen. Levensbedreigende allergische reacties deden zich na injectie van asfotase alfa onder de huid bij geen enkele van de patiënten voor.

Het gebruik van een naald op zich kan leiden tot een reactie op de injectieplaats. Symptomen omvatten mogelijk pijn waar de injectie gegeven werd evenals roodheid, verharding van de huid en blaasachtige bulten (cysten).

Afnemen van bloedstalen:

Risico's en ongemak in verband met buisjes of naalden die in de arm, hand, voet of been ingebracht worden, om bloedstalen af te nemen, omvatten:

- pijn, kneuzing of bloeding op de injectieplaats
- tijdelijke slaperigheid
- in zeldzame gevallen, flauwvallen of ontsteking van de injectieplaats
- in zeldzame gevallen, mogelijke zenuwbeschade die kan leiden tot onomkeerbare schade aan de zenuw, wat kan leiden tot chronische pijn en mogelijke vermindering van de kwaliteit van leven

Röntgenstraling

Uw kind zal blootgesteld worden aan bestraling van röntgenstraling. De bijwerkingen van röntgenstraling zijn minimaal. De doeltreffende bestralingsdosis van deze procedures is ongeveer 0,01 mSv, wat ongeveer dezelfde is als deze die een gemiddelde persoon krijgt uit achtergrondbestraling in de loop van één dag.

Niet lichamelijke risico's:

Niet lichamelijke risico's omvatten:

- Onaangename gevoelens die opkomen door het feit dat u het geneesmiddel aan uw kind toedient, of uw kind het geneesmiddel laat nemen.
- Verlies van inkomsten voor ouders die hun kind begeleiden tijdens de programmabezoeken.
- Mogelijke zorgen of angst in verband met de gevoelige aard van de gestelde vragen.

Andere niet te voorziene bijwerkingen of ongemakken kunnen zich voordoen. Het is eveneens mogelijk dat de conditie van uw kind niet verbetert tijdens deelname aan dit programma of dat de ziekte zelfs erger wordt.

Het geneesmiddel mag enkel worden ingenomen door het kind voor wie het was voorgeschreven. Het geneesmiddel moet weggehouden worden van andere kinderen en personen die een beperkt vermogen voor het lezen of begrijpen van geschreven tekst hebben.

Als u vragen heeft over mogelijke bijwerkingen van het geneesmiddel of over de procedures die tijdens het verloop van dit programma uitgevoerd worden, neem dan contact op met de behandelende arts.

MELDING VAN NIEUWE INFORMATIE

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van dit programma belangrijke nieuwe informatie over asfotase alfa beschikbaar wordt. Men zal u hiervan op de hoogte brengen. Als het programma verandert, kan men u vragen een nieuw toestemmingsformulier te ondertekenen.

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

VOORDELEN

Door deelname aan dit programma, zal u informatie geven aan de behandelende arts die de effecten van asfotase alfa voor de behandeling van HPP zal tonen. Er kan al dan niet rechtstreeks medisch voordeel zijn voor uw kind door deelname aan het programma. We hopen dat de uit dit programma geleerde informatie in de toekomst voordeel zal bieden aan andere patiënten met HPP.

Tijdens een eerder programma met baby's en jonge kinderen met HPP, toonden proefpersonen die asfotase alfa gegeven werden botontwikkeling en verbeteringen in ademhaling. Tijdens een ander programma werd asfotase alfa gegeven aan oudere kinderen met HPP. Deze kinderen toonden verbeteringen in het bot, wandelen en kracht na het nemen van asfotase alfa. Uw kind ervaart mogelijk niet dezelfde effecten.

Uw kind hoeft niet aan dit programma deel te nemen om te worden behandeld voor zijn/haar aandoening. Spreek met uw arts over al de behandelingsopties.

STOPZETTING VAN DE BEHANDELING MET ASFOTASE ALFA

De deelname van uw kind is vrijwillig. U hebt het recht om de deelname van uw kind aan het programma om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten.

Het is ook mogelijk dat de arts de deelname aan het programma stopzet omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor de gezondheid van uw deelnemend kind.

Het kan eveneens gebeuren dat het ethisch comité of de bevoegde autoriteiten die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor het programma het programma stopzet. Het -GATM programma kan ook door Alexion stopgezet worden. Het programma wordt in ieder geval gestopt wanneer Strensiq® (asfotase alfa) terugbetaald wordt in België voor de behandeling van HPP.

CONTACT

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de behandelende arts. Contactgegevens vindt u op pagina 1 van dit toestemmingsformulier.

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

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van een medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia(HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Opdrachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethisch comité	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

II. Geïnformeerde toestemming voor ouders of voogd (*wettelijke vertegenwoordig(st)er*)

Deel enkel bestemd voor de wettelijke vertegenwoordig(st)er* van de patiënt:

Hierbij bevestig ik, ondergetekende (naam & voornaam) _____, wettelijke vertegenwoordig(st)er van patiënt (naam & voornaam) _____

- ✓ Dat ik ben ingelicht over het 'Medical Need Programma met asfotase alfa voor de behandeling van patiënten met hypofosfatasia(HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen.
- ✓ Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de het programma en dat ik weet wat van mij en mijn kind wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument (*Deel I van dit document*) en de aanvullende informatie (*Deel III van dit document*)
- ✓ Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en om te praten met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid.
- ✓ Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.
- ✓ Ik begrijp dat de deelname aan dit programma vrijwillig is en dat ik vrij ben deelname aan dit programma stop te zetten zonder dat dit de relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor de gezondheid van mijn kind.
- ✓ Ik begrijp dat er tijdens deelname aan dit programma gegevens over mijn kind zullen worden verzameld en dat de arts en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren.
- ✓ Ik stem in met de verwerking van deze persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (*Deel III van dit document*). Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van deze gecodeerde gegevens in andere landen dan België.
- ✓ Ik aanvaard dat de vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de arts en zijn/haar team, evenals andere personen, toegang hebben tot de medische gegevens en persoonlijke informatie van mijn kind, zoals beschreven in dit informatieformulier.
- ✓ Met de ondertekening van dit document geef ik de toestemming dat de persoonlijke gegevens van mijn kind worden gebruikt in overeenstemming met de Belgische wetgeving en het advies 24/2014 van 2 april 2014 betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.
- ✓ Ik ga ermee akkoord dat de huisarts en andere specialisten die voor de gezondheid van mijn kind instaan op de hoogte worden gesteld van de deelname van mijn kind aan dit programma (**gelieve deze zin te schrappen indien u niet akkoord gaat**).
- ✓ Ik heb een exemplaar ontvangen van dit document (Deel I, II en III).

Handtekening wettelijk vertegenwoordig(st)er : _____

Datum: _____

***Wettelijke Vertegenwoordiger**

“Bij de minderjarige (< 18 jaar) wordt het recht toe te stemmen tot een deelname aan een experiment uitgeoefend door zijn ouders die het wettelijke gezag over de minderjarige uitoefenen, of, zo die er niet zijn, door de voogd van de minderjarige; de minderjarige wordt betrokken bij de uitoefening van het bewuste recht, rekening houdend met zijn leeftijd en zijn graad van maturiteit. Daartoe ontvangt de minderjarige, voorafgaand aan het experiment, van pedagogisch gekwalificeerd personeel de informatie die is aangepast aan zijn begripsvermogen.

De uitdrukkelijke wil van de minderjarige wordt eveneens onderzocht en nageleefd door de onderzoeker, in de mate waarin de minderjarige in staat is zich een oordeel te vormen en de informatie te evalueren wat betreft zijn deelname aan het experiment, zijn weigering eraan deel te nemen, of zijn wens zich terug te trekken. Deze toestemming moet de veronderstelde wil van de minderjarige uitdrukken en kan op elk moment worden ingetrokken zonder dat de minderjarige daardoor enig nadeel ondervindt;”

Bron: Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon (Artikel 7).

“Bij de meerderjarige (≥ 18 jaar) die onder het statuut van verlengde minderjarigheid valt, of onbekwaam is verklaard, wordt het recht toe te stemmen tot een deelname aan een experiment uitgeoefend door zijn ouders of voogd.

Bij de meerderjarige [die onbekwaam is toestemming te verlenen voor deelname aan experimenten en] die niet valt onder de bepalingen van vorige lid, wordt het recht om toe te stemmen tot deelname aan een experiment uitgeoefend door een vertegenwoordiger die voorafgaand door betrokkene via een bijzondere schriftelijke volmacht gedateerd en ondertekend door beide partijen, is aangewezen.

Zonder dergelijke volmacht wordt het recht toe te stemmen tot deelname aan een experiment uitgeoefend door de samenwonende echtgenoot, de wettelijke samenwonende partner of de feitelijk samenwonende partner.

Indien die er niet zijn, wordt het recht toe te stemmen tot deelname aan een experiment in dalende volgorde uitgeoefend door een meerderjarig kind, een ouder, een meerderjarige broer of zus van de betrokkene. In het geval van onenigheid tussen meerderjarige broers of zussen, wordt ervan uitgegaan dat de toestemming niet gegeven is;”

Bron: Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon (Artikel 8).

Deel enkel bestemd voor de arts :

Ik, ondergetekende, _____ (naam en voornaam)

_____ (R.I.Z.I.V nummer) bevestig hierbij dat ik

de wettelijke vertegenwoordiger (naam & voornaam) _____

van patiënt (naam van de patiënt(e) voluit) _____ en

de patiënt zelf (in geval van voldoende intellectuele maturiteit) heb ingelicht en dat hij (zij/zij) zijn (haar/hun) toestemming heeft (hebben) gegeven om zijn/haar kind te laten deelnemen aan dit programma.

Handtekening arts: _____ Datum: _____

Deel enkel bestemd voor de Getuige / Tolk (indien van toepassing)

Ik, ondergetekende, _____ (naam en voornaam) met kwalificatie _____ bevestig hierbij dat ik tijdens het

volledige proces van informatieverstrekking aan de wettelijke vertegenwoordiger (naam & voornaam) _____ aanwezig ben geweest en ik bevestig dat de informatie over de

doelstellingen en procedures van het programma op adequate wijze is verstrekt, dat de wettelijke vertegenwoordig(st)er het programma naar alle waarschijnlijkheid heeft begrepen en dat de toestemming tot deelname aan het programma uit vrije wil is gegeven.

Handtekening getuige / tolk : _____ Datum: _____

Titel van het programma:	Behandeling met asfotase alfa (Strensiq®) in het kader van een medisch noodprogramma voor patiënten met hypofosfatasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen
Opdrachtgever van het programma	Alexion Pharma Belgium, Regentstraat 58, 1000 Brussel
Ethisch comité	Commissie Medische Ethiek UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

III. Aanvullende informatie

Bijlage 1: Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een medisch noodprogramma

Ethisch comité

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

U dient het positief advies van het Ethische Comité in geen geval te beschouwen als een aansporing om uw kind te laten deelnemen aan dit programma.

Vrijwillige deelname

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

Deelname aan dit programma is vrijwillig en er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Dit betekent dat u het recht heeft om uw kind niet te laten deelnemen aan dit programma of om uw kind met dit programma te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om uw kind aan dit programma te laten deelnemen. Uw beslissing zal in geen geval de relatie met de behandelende arts van uw kind beïnvloeden, noch de kwaliteit van de verdere verzorging van uw kind.

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

Indien u aanvaardt om uw kind aan dit programma te laten deelnemen, moet u de geïnformeerde toestemming (*Deel II van dit document*) ondertekenen.

De behandelende arts zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij/zij u de noodzakelijke informatie over dit programma heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Kosten in verband met uw deelname

De opdrachtgever stelt Strensiq® (asfotase alfa) gratis ter beschikking zolang uw kind deelneemt aan dit programma.

U en uw ziekteverzekering zullen verder de kosten blijven dragen van onderzoeken, procedures en andere geneesmiddelen die deel uitmaken van uw standaard medische verzorging.

Er zal geen vergoeding worden toegekend door de opdrachtgever in geval van een eventueel letsel of kosten als gevolg van deelname aan het programma.

Vertrouwelijkheidsgarantie

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

U heeft het recht om aan de arts te vragen welke gegevens hij/zij overgemaakt heeft aan de opdrachtgever en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van dit programma. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn.

De behandelende arts is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen. Om de anonimiteit van uw kind te beschermen zal, bij elke overdracht van de gegevens aan de opdrachtgever, de identiteit worden vervangen met een identificatiecode.

Alle informatie met betrekking tot dit programma is vertrouwelijk. Deze informatie is eigendom van de opdrachtgever. We vragen dat u deze informatie niet vrijgeeft. U kan deze informatie in vertrouwen bespreken

met uw huisarts of met familieleden of vrienden tijdens gesprekken over uw gezondheidszorg of om u te helpen bij uw beslissing om al dan niet aan dit programma deel te nemen.

Bescherming van de persoonlijke levenssfeer

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

Bijlage 2: Bijsluiter voor de patiënt

Risico's in verband met de subcutane injecties met asfotase alfa (Strensiq®) staan uitvoerig beschreven in de bijluisiter in bijlage.

De bijsluisiter bevat ook gedetailleerde instructies voor het op de juiste manier bewaren, voorbereiden en toedienen van asfotase alfa (Strensiq®)

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre du programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
Médecin en charge du traitement	<i>Nom</i> <i>Adresse</i> <i>Numéro(s) de téléphone</i>

Ce document comprend 3 parties : les informations essentielles à votre prise de décision (I), votre consentement éclairé écrit (II) et des informations complémentaires (III).

I. Informations essentielles à votre décision de participer au programme médical d'urgence de l'asfotase alfa.

INTRODUCTION

Vous êtes invité(e) à participer à ce programme qui vous offre la possibilité de recevoir le traitement par asfotase alfa (Strensiq®), un nouveau médicament pour le traitement de l'hypophosphatasie (HPP).

Avant de prendre votre décision quant à votre participation à ce « programme médical d'urgence » (ci-après dénommé « programme »), nous souhaitons vous donner davantage d'informations sur ses implications en termes d'organisation ainsi que sur les avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Veillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser vos questions éventuelles à votre médecin ou à la personne qui le représente. Vous pouvez prendre votre temps pour vous décider et discuter avec votre médecin, vos amis et votre famille avant de prendre votre décision.

SI VOUS PARTICIPEZ À CE PROGRAMME, VOUS DEVEZ SAVOIR QUE :

- Ce programme est mis en œuvre après l'évaluation et l'approbation par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), un comité d'éthique ainsi que par le comité Global Access to Medical Product (GATM) d'Alexion (un comité interne du promoteur qui évalue en interne des programmes de ce type).
- .
- Votre décision de participer ou non à ce programme est totalement volontaire. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Vos soins médicaux ne seront pas influencés si vous décidez de ne pas participer.
- Vous avez également le droit de mettre fin à votre participation à n'importe quel moment. Votre décision de mettre un terme à votre participation n'aura aucun impact sur la poursuite de votre traitement. Veuillez en informer le médecin en temps utile (c.-à-d. avant de quitter ce programme). Il pourra vous être demandé de revenir à l'hôpital pour des examens. Les données de sécurité, recueillies avant le retrait, pourront toujours être utilisées.

OBJECTIF ET DESCRIPTION DU PROGRAMME

Nous vous invitons à participer à un programme médical d'urgence qui vous donnera accès à un traitement parce que vous souffrez d'hypophosphatasie (HPP), une affection principalement avec manifestations osseuses, provoquée par des anomalies au niveau de gènes, appelées mutations. Ces mutations géniques induisent de faibles taux d'une enzyme nécessaire entre autres à la consolidation des os. Le traitement/médicament pour cette affection est appelé l'asfotase alfa.

L'asfotase alfa a été approuvée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) en Belgique mais elle n'est pas encore commercialisée pour l'instant.

Vous recevrez l'asfotase alfa dans le cadre d'un programme médical d'urgence et elle sera fournie par Alexion.

QU'EST-CE QU'UN « PROGRAMME MÉDICAL D'URGENCE » ?

L'objectif d'un programme médical d'urgence est de donner l'accès à un médicament non encore commercialisé pour traiter une maladie spécifique, à un ou plusieurs patients souffrant d'une maladie grave ou chronique et ne pouvant être suffisamment traités avec les options de traitement actuellement disponibles.

Votre médecin a obtenu l'autorisation d'Alexion, la Commission d'éthique et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), et il/elle remplit également toutes les conditions légales requises pour pouvoir vous traiter avec l'asfotase alfa dans le cadre de ce programme.

L'asfotase alfa sera fournie gratuitement par Alexion Pharma sur base individuelle, jusqu'à ce qu'elle soit remboursée en Belgique pour le traitement de l'hypophosphatasie ou jusqu'à ce que votre médecin décide d'arrêter votre traitement avec l'asfotase alfa. Le programme peut également être arrêté par Alexion.

ARRÊT DU PROGRAMME :

Une autorité de réglementation, le comité d'éthique, le médecin en charge du traitement ou Alexion peuvent à tout moment mettre un terme à ce programme ou à votre participation à ce programme, et ce avec ou sans votre consentement. Les motifs d'arrêt du programme comprennent notamment les suivants :

- vous manifestez un effet indésirable grave vous obligeant à arrêter le programme pour des raisons de sécurité ;
- le médecin en charge du traitement estime que la poursuite du programme vous serait néfaste ;
- vous manifestez une modification de votre état de santé nécessitant des médicaments/procédures non autorisé(e)s dans le cadre de ce programme ;
- le programme est annulé par Alexion, par le comité d'éthique ou les autorités compétentes qui ont initialement approuvé le programme ou par votre médecin.

QUE SE PASSERA-T-IL SI JE PARTICIPE ?

Si vous décidez de participer, il vous sera demandé de signer le formulaire de consentement éclairé. Vous recevrez un exemplaire signé de ce formulaire à conserver.

APERÇU DU PROGRAMME :

Si vous décidez de participer, vous passerez d'abord par une procédure de screening en vue de déterminer si vous êtes admissible au programme. Si l'on estime, après cette procédure de screening, que vous répondez aux critères du programme, vous serez inclus(e) dans celui-ci et débuterez le traitement.

Toute demande de prolongation du médicament devra s'effectuer conformément à la procédure GATM.

ADMINISTRATION DE L'ASFOTASE ALFA :

L'asfotase alfa sera administrée par injection sous-cutanée (SC) à la dose d'1 mg/kg six jours par semaine ou à la dose de 2 mg/kg trois fois par semaine (soit un total de 6 mg/kg/semaine). « Sous-cutanée » signifie que l'injection est administrée sous la peau. On pourra vous donner des flacons d'asfotase alfa à emporter chez vous. L'asfotase alfa doit être conservée au réfrigérateur. Si vous avez un quelconque problème de conservation de l'asfotase alfa, veuillez contacter le médecin en charge du traitement. La quantité totale d'asfotase alfa pourra être adaptée en fonction des variations de votre poids corporel. Le médecin en charge du traitement pourra décider d'adapter la dose.

Le personnel de l'hôpital vous formera à la préparation et à l'administration de l'injection SC d'asfotase alfa. L'asfotase alfa peut uniquement être prise par la personne qui participe au programme. Tous les médicaments doivent être tenus hors de la portée des enfants et de toute personne présentant une capacité de lecture ou de compréhension limitée.

PROCÉDURES DU PROGRAMME :

Ce programme comportera des examens tels que les suivants :

Des échantillons de sang et d'urine : seront prélevés pour des analyses biologiques à la fois de routine. Pour les échantillons de sang, on pourra prélever, lors de chaque visite, environ 2-5 cuillères à café (environ 10 ml - 25 ml) de sang dans une veine de votre bras.

Tests de grossesse : Si vous êtes une femme en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera également réalisé. Vous ne subirez aucun examen pouvant comporter un risque pour la femme enceinte/l'embryon/le fœtus avant que le personnel du programme n'ait confirmé la négativité du résultat de votre test de grossesse.

Des paramètres vitaux : seront mesurés, y compris température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et tension artérielle.

Examen clinique : Vous subirez un examen clinique complet et l'on effectuera des mesures corporelles (taille et poids).

Radiographies du squelette : Les radiographies comprendront des clichés de vos bras et de vos jambes.

Test de marche de 6 minutes : Il vous sera demandé de marcher pendant 6 minutes le long d'un parcours préalablement mesuré. Des parties de cet examen pourront être enregistrées sur vidéo afin d'évaluer votre capacité de marche. Toutes les images vous identifiant sur la vidéo seront masquées.

Enquête succincte sur la douleur physique (SF-36) : Il vous sera demandé de compléter une brève enquête de santé composée de 36 questions relatives à votre santé et votre bien-être.

PLAN DES ÉVALUATIONS DU PROGRAMME :

Si vous décidez de participer au programme, les procédures décrites ci-dessous seront réalisées :

Visite de screening :

L'objectif de la visite de screening est de déterminer si vous êtes admissible à la participation à ce programme et d'effectuer les examens initiaux du programme.

Lors de la visite de screening :

- On discutera avec vous du formulaire de consentement éclairé et des procédures du programme et vous aurez l'opportunité de poser des questions. Si vous décidez de participer, vous signerez le document de consentement éclairé et en recevrez un exemplaire signé avant la réalisation d'une quelconque procédure du programme.
- Les critères d'admissibilité à ce programme seront passés en revue avec vous.
- Des informations démographiques (sexe et origine ethnique) ainsi que vos antécédents médicaux complets seront recueillis.
- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera effectué (selon le choix du médecin).
- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des radiographies du squelette seront réalisées.
- Test de marche de 6 minutes
- Enquête succincte sur la douleur physique.
- La première dose d'asfotase alfa sera administrée au centre d'étude lors de la visite initiale.

Visite de la semaine 4

Vous reviendrez à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Enquête succincte sur la douleur physique.
- Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera réalisé (selon le choix du médecin).

Visite de la semaine 12

Vous reviendrez à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Test de marche de 6 minutes
- Enquête succincte sur la douleur physique.
- Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera réalisé (selon le choix du médecin).

Visite de la semaine 24 (mois 6 puis tous les 6 mois)

Vous reviendrez à l'hôpital pour les procédures suivantes :

- Des échantillons de sang et d'urine seront prélevés.
- Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera réalisé (selon le choix du médecin).
- Un examen clinique sera réalisé afin d'évaluer les fonctions vitales.
- Des radiographies du squelette seront réalisées.

RISQUES GÉNÉRAUX ET DÉSAGRÉMENTS

La participation à ce programme, impliquant l'administration d'asfotase alfa, peut comporter des risques imprévus. Au cours de ce programme, il est possible que vous manifestiez les effets indésirables suivants.

Médicament asfotase alfa :

Les données issues d'études cliniques sur l'asfotase alfa déjà réalisées chez des bébés et des enfants atteints d'HPP ont démontré que ce traitement était généralement bien toléré. Chez les bébés, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés jusqu'à présent étaient les suivants : fièvre, vomissements, diminution des taux de calcium, irritabilité, douleurs osseuses et réaction au niveau du site d'injection. Les réactions au niveau des sites d'injection comprenaient : rougeur, gonflement, amincissement de la peau, décoloration de la peau, boutons, douleur, démangeaisons, accumulation de tissu et dépôts de calcium.

Chez les adolescents, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés jusqu'à présent avec le traitement par asfotase alfa étaient les suivants : réactions au niveau du site d'injection (rougeur, décolorations, démangeaisons, douleur et gonflement). Les réactions au niveau du site d'injection étaient généralement légères. Il faut alterner les sites d'injection afin de permettre la guérison entre les injections. Si des réactions sont en cours au niveau d'un ancien site d'injection, on ne pourra pas administrer de nouvelles injections à cet endroit.

Lors de l'administration du médicament directement dans une veine (ce qui ne correspond pas à la manière dont le médicament est utilisé dans le cadre de ce programme), un enfant traité par asfotase alfa a manifesté une réaction modérée décrite comme suit : irritabilité, légère fièvre, frissons et chair de poule. La famille de ce patient a décidé de ne plus le laisser poursuivre sa participation à l'étude.

Cinq patients inclus dans les études ont rapporté des événements indésirables sévères avec l'asfotase alfa, pour lesquels les médecins investigateurs pensent qu'il existe un lien avec le médicament. Un patient a manifesté le même événement indésirable deux fois. Chacun des autres événements indésirables n'a été rapporté qu'une seule fois, par un seul patient.

- Un bébé a contracté une infection du foie (hépatite). Ce patient prenait d'autres médicaments dont on sait qu'ils endommagent le foie.
- Un patient a manifesté une perte d'audition (qui était peut-être présente à la naissance) et une soudure prématurée des os du crâne (cranosynostose). On sait qu'il existe un lien entre perte d'audition et cranosynostose et l'HPP.
- Un patient adulte a présenté des tremblements, des frissons, une perte de sensibilité au niveau des lèvres et des maux de tête, et ce à deux reprises dans un bref délai après l'administration de l'injection d'asfotase alfa. Ce patient n'a plus rapporté de tels événements depuis la survenue de la dernière réaction.
- Un bébé a manifesté un événement similaire, à savoir mouvements saccadés, frissons avec fièvre, fréquence cardiaque rapide et rougeur au niveau du visage, des bras et des jambes, ayant nécessité des médicaments et un refroidissement.
- Un enfant est décédé dans des circonstances susceptibles d'avoir un lien avec l'asfotase alfa. Cet enfant est décédé d'une insuffisance respiratoire liée à une inflammation pulmonaire après l'endommagement de l'équipement d'apport d'oxygène du patient.

Votre médecin vous surveillera attentivement afin de déterminer si un éventuel effet indésirable se manifeste.

Au cours de ce programme, vous ferez également l'objet d'une surveillance afin de détecter d'éventuels effets indésirables pouvant être causés par un faible taux de calcium dans le sang ou d'autres substances du corps pouvant induire l'accumulation de calcium dans des endroits extérieurs aux os.

L'administration d'asfotase alfa peut entraîner un état dans lequel votre propre organisme devient résistant à l'asfotase alfa. La maladie peut alors s'aggraver.

Des réactions allergiques graves, voire fatales dans de rares cas, peuvent se produire lors de l'administration de n'importe quel médicament. Vous devrez immédiatement informer le médecin en charge du traitement si vous manifestez des associations de symptômes allergiques tels qu'essoufflement, éruption, urticaire, démangeaisons, gonflement des paupières ou des lèvres. L'absence de traitement de tels symptômes allergiques peut entraîner une urgence médicale. Un enfant a manifesté une réaction allergique (décrite comme une rougeur du visage, un gonflement des yeux, de la toux, des nausées, des vertiges, des tremblements et des problèmes respiratoires) juste après l'administration d'asfotase alfa. Ces symptômes (évalués comme étant d'intensité modérée) ont disparu le jour-même, sans traitement. L'enfant a continué de recevoir des injections d'asfotase alfa, associées à des médicaments supplémentaires (antihistaminiques) et il n'a plus manifesté d'effet indésirable similaire. On n'a constaté des réactions allergiques potentiellement mortelles chez aucun des patients recevant de l'asfotase alfa par voie sous-cutanée.

L'utilisation d'une aiguille en elle-même peut provoquer une réaction au niveau du site d'injection. Les symptômes peuvent comprendre une douleur à l'endroit où l'injection a été administrée ainsi que rougeur, chaleur de la peau, et des boutons de type ampoules (kystes).

Prélèvement d'échantillons de sang :

Les risques et désagréments associés aux aiguilles ou petits tuyaux introduits dans le bras, la main, le pied ou la jambe pour le prélèvement d'échantillons de sang comprennent :

- douleur, ecchymose ou saignement au niveau du site de ponction
- Somnolence ou perte de conscience/vigilance passagère
- dans de rares cas, évanouissement ou inflammation au niveau du site de ponction
- dans de rares cas, éventuelle lésion nerveuse pouvant entraîner des dommages irréversibles au nerf, ce qui peut causer une douleur chronique une perte de la sensibilité et une diminution potentielle de la qualité de vie

Radiographies

Vous serez exposé(e) aux rayonnements de radiographies. Les effets indésirables des radiographies sont minimes. La dose de rayonnement efficace de ces procédures est d'environ 0,01 mSv, ce qui équivaut à peu près à la dose journalière de rayonnement de fond à laquelle une personne moyenne est exposée.

Risques non physiques :

Les risques non physiques comprennent :

- Sentiments désagréables dus au fait que vous vous administrez le médicament à vous-même
- Perte de revenus au cours des visites du programme.
- Préoccupation ou anxiété éventuelles liées à la nature sensible des questions posées.

D'autres effets indésirables ou désagréments imprévisibles peuvent se produire. Il est également possible que votre état de santé ne s'améliore pas durant votre participation à ce programme ou même que la maladie s'aggrave.

Le médicament peut uniquement être pris par la personne à laquelle il a été prescrit. Le médicament doit être tenu hors de la portée des enfants et de toute personne présentant une capacité limitée de lecture ou de compréhension de textes écrits.

Si vous avez des questions relatives aux effets indésirables éventuels du médicament ou aux procédures effectuées durant ce programme, veuillez contacter le médecin en charge du traitement.

NOTIFICATION D'INFORMATIONS NOUVELLES

Il se peut que, pendant le déroulement de ce programme, de nouvelles informations importantes sur l'asfotase alfa deviennent disponibles. Vous en serez informé(e). Si des modifications sont apportées au programme, il pourra vous être demandé de signer un nouveau formulaire de consentement.

Si, à la lumière de ces nouvelles informations importantes, vous décidez de mettre un terme à votre participation au programme, votre médecin veillera à ce que vous continuiez d'être traité(e) de la meilleure manière qui soit.

BÉNÉFICES

En participant à ce programme, vous fournirez au médecin en charge du traitement des informations sur les effets de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP. Vous pourriez tirer ou non un bénéfice médical direct de votre participation au programme. Nous espérons que les informations obtenues grâce à ce programme seront bénéfiques à l'avenir pour d'autres patients souffrant d'HPP.

Dans le cadre d'un précédent programme mené chez des bébés et des jeunes enfants souffrant d'HPP, les sujets ayant reçu l'asfotase alfa ont montré un développement osseux et une amélioration de la respiration. Dans le cadre d'un autre programme, l'asfotase alfa a été administrée à des enfants plus âgés souffrant d'HPP. Ces enfants ont présenté une amélioration au niveau des os, de la marche et de la force après la prise d'asfotase alfa. Il est possible que vous ne manifestiez pas les mêmes effets.

Vous n'êtes pas obligé(e) de participer à ce programme pour bénéficier d'un traitement pour votre affection. Discutez de toutes les options de traitement avec votre médecin habituel.

ARRÊT DU TRAITEMENT PAR ASFOTASE ALFA

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous avez le droit de mettre un terme à votre participation à ce programme pour quelque raison que ce soit, sans devoir vous justifier.

Il est possible aussi que ce soit le médecin qui mette fin à votre participation à ce programme parce qu'il/elle estime que c'est préférable pour votre santé.

Il arrive parfois également que le comité d'éthique ou les autorités compétentes, qui ont initialement approuvé le programme, mettent fin à celui-ci. Le programme GATM peut également être arrêté par Alexion. Le programme sera de toute façon arrêté lorsque Strensiq® (asfotase alfa) sera remboursé en Belgique pour le traitement de l'HPP.

CONTACT

Si vous souhaitez des informations complémentaires, mais aussi en cas de problèmes ou d'inquiétude, vous pouvez contacter le médecin en charge du traitement. Coordonnées en page 1 de ce formulaire de consentement.

En dehors des heures de consultation, adressez-vous aux urgences de votre hôpital en leur signalant que vous participez à ce programme. Votre dossier contiendra les informations utiles au médecin de garde concernant ce programme.

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre d'un programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

II. Consentement éclairé

Partie exclusivement réservée au/à la patient(e) :

Par la présente, je, soussigné(e) (nom & prénom) _____, confirme

- ✓ Que j'ai été informé(e) au sujet du Programme médical d'urgence de l'asfotase alfa, destiné au traitement des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie.
- ✓ Je déclare avoir été informé(e) sur la nature du programme, son but, sa durée, les éventuels bénéfices et risques, et savoir ce que l'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information (*Partie I de ce document*) et des informations complémentaires (*Partie III de ce document*)
- ✓ J'ai disposé de 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'ai obtenu une réponse claire à ces questions.
- ✓ Je comprends que ma participation à ce programme est volontaire et que je suis libre d'y mettre fin sans que cela ne nuise à mes relations avec l'équipe thérapeutique en charge de ma santé.
- ✓ Je comprends que des données me concernant seront récoltées pendant ma participation à ce programme et que le médecin et le promoteur se portent garants de la confidentialité de ces données.
- ✓ Je consens au traitement de ces données personnelles selon les modalités décrites dans la rubrique traitant des garanties de confidentialité (*Partie III de ce document*). Je donne également mon accord au transfert et au traitement de ces données codées dans d'autres pays que la Belgique.
- ✓ J'accepte que le promoteur, le médecin et son équipe, ainsi que d'autres personnes, aient accès à mes données médicales et à mes informations personnelles, selon les modalités décrites dans le présent formulaire d'information.
- ✓ En signant ce document, je consens à l'utilisation de mes données personnelles conformément à la législation belge et à l'avis 24/2014 du 2 avril 2014 relatifs à la protection de la vie privée.
- ✓ J'accepte que mon médecin généraliste et d'autres spécialistes en charge de ma santé soient informés de ma participation à ce programme (**veuillez biffer cette phrase si vous n'êtes pas d'accord**).
- ✓ J'ai reçu un exemplaire de ce document (Parties I, II et III).

Signature du/de la patient(e) : _____

Date : _____

Partie exclusivement réservée au médecin :

Je, soussigné(e) _____ (nom et prénom)
 _____ (numéro INAMI) confirme par la présente
 avoir informé mon/ma patient(e) (nom complet du/de la patient(e))
 _____ et qu'il/elle a donné son consentement pour
 participer à ce programme.

Signature du médecin : _____ Date : _____

Partie exclusivement réservée au témoin/à l'interprète (le cas échéant)

Je, soussigné(e), _____ (nom et prénom) avec la qualification _____ confirme par la présente avoir été présent(e) durant l'entièreté du processus d'information au/à la patient(e) (nom & prénom) _____ et je confirme que les informations sur les objectifs et procédures du programme ont été fournies de manière adéquate, que le/la patient(e) a apparemment compris le programme et que le consentement à participer à ce programme a été donné librement.

Signature du témoin/de l'interprète : _____ Date : _____

Titre du programme :	Traitement par asfotase alfa (Strensiq®) dans le cadre d'un programme médical d'urgence destiné à des patients atteints d'hypophosphatasie (HPP) dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans, en vue de traiter les manifestations osseuses de la maladie
Promoteur du programme	Alexion Pharma Belgium, rue de la Régence 58, 1000 Bruxelles
Comité d'Éthique	Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

III. Informations complémentaires

Annexe 1 : Complément d'informations sur la protection et les droits du/de la participant(e) à un programme médical d'urgence

Comité d'Éthique

Ce programme a été évalué par un comité d'éthique indépendant, à savoir la Commission d'éthique médicale de l'UZ Leuven, qui a émis un avis favorable. Le comité d'éthique a pour tâche de protéger les personnes qui participent à des programmes. Ils s'assurent que vos droits en tant que patient(e) et en tant que participant(e) à un programme sont respectés, qu'au vu des connaissances actuelles, l'équilibre entre risques et bénéfices reste favorable aux participants, que l'étude est scientifiquement pertinente et éthique.

Vous ne devez en aucun cas prendre l'avis favorable du comité d'éthique comme une incitation à participer à cette étude.

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 est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Ceci signifie que vous avez le droit de ne pas participer à ce programme ou de vous retirer, sans avoir à vous justifier, même si vous aviez préalablement accepté d'y participer. Votre décision ne modifiera en rien vos relations avec votre médecin, ni la qualité de votre prise en charge thérapeutique future.

Pour votre sécurité, il est toutefois recommandé d'informer votre médecin si vous décidez de mettre un terme à votre participation à ce programme.

Si vous acceptez de participer à ce programme, vous devrez signer le formulaire de consentement.

Votre médecin signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il/elle vous a fourni les informations nécessaires à propos de ce programme. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

Coûts associés à votre participation

Le promoteur vous fournira Strensiq® (asfotase alfa) gratuitement tant que votre participation à ce programme se poursuivra.

Pour le reste, votre organisme assureur et vous-même continuerez d'assumer les coûts des examens, procédures et autres médicaments faisant partie de vos soins médicaux standards.

Vous ne bénéficierez d'aucun dédommagement de la part du promoteur en cas de lésion éventuelle, ni pour les coûts résultant de votre participation à ce programme.

Garantie de confidentialité

Certaines informations concernant les effets indésirables, que vous avez rapportés à votre médecin durant votre participation à ce programme, seront transmises au promoteur.

Vous avez le droit de demander au médecin quelles sont les données qu'il/elle a transmises au promoteur et quelle est leur utilité dans le cadre de ce programme. Vous avez droit de regard sur ces données et le droit de les faire rectifier au cas où elles seraient incorrectes.

Votre médecin a un devoir de confidentialité vis à vis de ces données collectées. Afin de préserver votre anonymat, votre identité sera remplacée par votre code d'identification à ce programme lors de chaque transfert de vos données au promoteur.

Toutes les informations relatives à ce programme sont confidentielles. Ces informations sont la propriété du promoteur. Nous vous demandons de ne pas divulguer ces informations. Vous pouvez discuter en toute confiance de ces informations avec votre médecin généraliste ou avec des membres de votre famille ou des amis dans le cadre de conversations relatives à vos soins de santé ou pour vous aider dans votre prise de décision quant à votre participation ou non à ce programme.

Protection de la vie privée

Votre identité et votre participation à ce programme seront traitées de manière strictement confidentielle. Vos données à caractère personnel seront consignées dans un registre central, spécifique à ce programme, et traitées par le responsable du programme. Ces données à caractère personnel seront obtenues pour des finalités bien définies et explicites, et elles ne seront pas traitées ultérieurement d'une manière incompatible avec ces finalités. La protection des données personnelles est garantie par l'avis 24/2014 du 2 avril 2014 relatif à la protection de la vie privée.

Annexe 2 : Notice pour le/la patient(e)

Les risques liés aux injections sous-cutanées d'asfotase alfa (Strensiq®) sont décrits en détail dans la notice en annexe.

Cette notice contient également des instructions détaillées sur la manière adéquate de conserver, préparer et administrer l'asfotase alfa (Strensiq®)