
Consentement pour l'usage compassionnel d'un médicament expérimental (rémimazolam) administré par voie intraveineuse dans le cadre de la sédation en unité de soins intensifs**Pays : Belgique****Hôpital :****Promoteur : PAION Netherlands B.V.
Vogt 21 NL-6422, R.K. Heerlen
Pays-Bas****Cher(Chère) patient(e),**

En raison de la pandémie de la maladie du coronavirus (COVID-19), il existe actuellement une pénurie de sédatifs nécessaires pour les unités de soins intensifs (USI). Les médicaments sédatifs approuvés et fréquemment utilisés (par exemple, le propofol, le midazolam et la dexmédétomidine) font défaut dans de nombreux pays européens, créant la nécessité de faire appel à d'autres options thérapeutiques. Il existe d'autres médicaments sédatifs tels que le diazépam, le lorazépam, la kétamine, les anesthésiques volatils et les barbituriques. En raison de leurs effets indésirables considérables, ces médicaments ne sont habituellement pas utilisés comme traitement de première intention dans la sédation aux soins intensifs. Cette situation rend nécessaire la mise en place d'autres options thérapeutiques.

Le rémimazolam est un nouveau médicament sédatif de la classe des benzodiazépines. Bien que le rémimazolam soit actuellement un médicament non autorisé en Europe, il a été soumis à un vaste programme de développement clinique au sein de l'UE, des États-Unis, et au Japon, ainsi que dans plusieurs autres pays. En janvier 2020, le rémimazolam a été approuvé pour une utilisation en anesthésie générale au Japon sous le nom commercial Anerem®. En Europe, le recrutement de participants pour un essai clinique pivot de phase III en anesthésie générale a été récemment terminé. Une demande de mise sur le marché pour une utilisation dans le cadre d'une sédation en vue d'une intervention est en cours d'examen par les autorités compétentes aux États-Unis et dans l'UE. Jusqu'à présent, le rémimazolam a été administré à environ 2 900 sujets adultes, dont 49 patients en USI.

En raison de la situation de COVID-19, le rémimazolam vous est proposé dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, qui a été discuté et accepté par l'autorité belge compétente et le comité d'éthique central belge. L'objectif de ce programme est de fournir une alternative au propofol et au midazolam, en raison de la pénurie de ces médicaments. Le médecin de votre hôpital a demandé à être fourni en rémimazolam pour permettre de compenser ces pénuries. La décision relative à vos soins revient à votre médecin. S'il/Si elle estime que le rémimazolam ne convient pas à votre cas, il/elle changera votre traitement.

L'objet de ce formulaire est de vous aider à comprendre les avantages et les risques associés au rémimazolam et de vous donner la possibilité de décider si vous souhaitez être traité(e) par ce dernier pour la sédation en USI. En outre, la rubrique 5 de ce document est spécifiquement destinée à votre

attention si vous n'avez pas été en mesure de prendre votre propre décision lorsque vous avez été admis(e) en soins intensifs.

Votre participation à ce programme d'usage compassionnel est volontaire et vous êtes libre de vous retirer à tout moment, sans avoir à vous justifier. Vos soins médicaux ne seront pas affectés. Le rémimazolam sera fourni gratuitement. Vous ne serez pas rémunéré(e) pour votre participation au programme d'usage compassionnel.

1. Quels sont les bénéfices possibles du traitement avec le rémimazolam ?

Le rémimazolam a été conçu pour avoir un début et une fin rapides et prévisibles de son effet sédatif. Les essais cliniques effectués jusqu'à présent pour la sédation pendant les procédures (par exemple la coloscopie) ont montré un profil d'effets secondaires plus favorable pour le cœur et le système circulatoire (c.-à-d., une incidence plus faible d'hypotension et de faible fréquence cardiaque), par rapport au midazolam, une benzodiazépines couramment utilisé pour la sédation. Le profil de début et de fin d'action du rémimazolam devrait être très similaire à celui du propofol, un médicament sédatif recommandé pour l'anesthésie générale. Il est également possible que votre circulation sanguine soit plus stable. Ces avantages du rémimazolam restent encore à confirmer.

En cas de pénurie de midazolam et de propofol, la sédation en USI ne sera peut-être pas possible sans utilisation de rémimazolam.

2. Quels sont les risques associés au rémimazolam ?

L'utilisation du rémimazolam peut entraîner des effets indésirables ou certaines plaintes. Les effets indésirables ou les plaintes observés à ce jour comprennent :

- Ralentissement de la fréquence cardiaque
- Déplacement vers le bas ou rétraction de la langue
- Envie de vomir (nausées), vomissements
- Frissons, sensation de froid
- Température corporelle basse
- Baisse de la tension artérielle (Hypotension)
- Baisse de la saturation en oxygène (Hypoxie)
- Diminution de la fréquence respiratoire (Hypopnée, dépression respiratoire)
- Vertiges
- Maux de tête
- Somnolence
- Rétablissement retardé de la sédation après une administration prolongée
- Humeur euphorique
- Agitation
- Hoquet

Il est possible que d'autres risques apparaissent, qui ne sont pas connus pour l'instant.

Un antidote (le flumazénil) est disponible pour inverser les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris ceux du rémimazolam. Votre médecin est libre de l'utiliser si cela peut vous être bénéfique, principalement à la fin de l'anesthésie générale. Il n'existe pas d'agent de ce type pour le propofol.

Veuillez informer votre médecin ou son équipe de toutes les plaintes, maladies et lésions que vous pourriez présenter au cours de votre traitement.

3. Qu'advient-il de mes données personnelles ?

Certaines observations médicales et les informations personnelles ayant trait à votre traitement et se reportant à vous en tant que personne identifiable seront recueillies et consignées par écrit (sur papier ou support électronique) au cours de ce programme d'usage compassionnel. Les dossiers permettant de vous identifier en tant que personne seront tenus strictement confidentiels, conformément aux exigences légales. Le promoteur (PAION) et l'hôpital se conformeront tous deux au règlement général sur la protection des données de l'UE (UE) 2016/679 (« RGPD ») et à la législation du pays en vigueur concernant le traitement et l'utilisation de vos données personnelles.

La législation en vigueur relative aux médicaments peut contenir davantage de conditions sur le consentement requis dans le cadre de l'enregistrement et l'utilisation des données. Des détails supplémentaires sont donnés dans la rubrique de la Déclaration sur la protection des données du formulaire de consentement éclairé, qui est joint à cette note d'information du patient.

4. Qui dois-je contacter si j'ai d'autres questions ?

Vous avez la possibilité d'avoir d'autres consultations avec le médecin dont le nom figure sur le formulaire de consentement éclairé ou avec ses collègues. Si vous avez des questions, des plaintes ou des inquiétudes, ou si vous pensez avoir subi un préjudice en lien avec le rémimazolam, adressez-vous à votre médecin.

Coordonnées institutionnelles

En outre, il est possible de contacter l'autorité sanitaire compétente. Les patients, leurs représentants légaux ou des personnes autorisées par les patients ont la possibilité de contacter les adresses suivantes :

Ajouter le nom et l'adresse de l'autorité sanitaire compétente

Ajouter le nom et l'adresse du comité d'éthique

5. A votre attention si vous n'étiez pas en mesure de prendre votre propre décision lorsque vous avez été admis(e) en soins intensifs

Compte tenu de votre état clinique lorsque vous avez été admis(e) en soins intensifs, vous n'étiez pas en mesure de décider par vous-même si oui ou non vous souhaitiez participer à l'usage compassionnel du rémimazolam susmentionné.

Il est alors habituel de faire appel à un représentant légal (généralement un parent proche), qui est invité à prendre une décision en votre nom en ce qui concerne votre participation à ce programme. Votre représentant légal prendra cette décision au mieux de vos intérêts et sera invité à réfléchir à ce que vous souhaiteriez.

Cependant, dans certains cas, le traitement doit être commencé très rapidement et il n'est pas possible d'attendre l'autorisation du représentant légal.

Dans des conditions très spécifiques, lorsque la participation du(de la) patient(e) est fortement susceptible d'être bénéfique à sa situation clinique, le comité d'éthique peut exceptionnellement consentir à l'utilisation d'un traitement expérimental, à la fois sans le consentement du(de la) patient(e) et sans le consentement du représentant légal, conformément aux dispositions de Chapitre VI de la loi de mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Vous devez savoir que le comité d'éthique a accepté l'application de ce programme d'usage compassionnel dans le cadre de la procédure d'urgence en date du/...../.....

Au regard de la situation critique dans laquelle vous vous trouviez, vous avez donc été inclus(e) dans ce programme d'usage compassionnel sans votre consentement préalable mais également, le cas échéant, sans le consentement de votre représentant légal, car il n'était pas possible d'obtenir son consentement en temps voulu.

Lorsque le comité d'éthique approuve la procédure d'urgence, le médecin s'engage à obtenir le consentement du représentant légal dès que possible, ainsi que votre consentement une fois que l'amélioration de votre situation clinique vous permet d'être informé(e) correctement des procédures de l'usage compassionnel et de les accepter.

Votre représentant a donné son accord à votre participation à cette étude le/...../..... en sachant que vous seriez informé(e) de l'usage compassionnel et seriez libre à ce moment-là de donner votre accord.

Nous vous demandons à présent de confirmer si vous souhaitez continuer de participer et vous invitons à prendre connaissance du document vous informant pleinement des risques et bénéfices possibles de ce traitement expérimental et de vos droits en tant que participant(e) au programme d'usage compassionnel.

Consentement pour l'usage compassionnel d'un médicament expérimental (rémimazolam) administré par voie intraveineuse dans le cadre de la sédation en unité de soins intensifs

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

.....
Nom du(de la) patient(e) ou du représentant légal en lettres majuscules

Né(e) le

Au cours d'une réunion personnelle avec le médecin

.....
Nom du médecin

.....
Adresse de l'hôpital

J'ai été informé(e) en détail et en des termes compréhensibles sur le rémimazolam ainsi que sur sa nature, sa signification, ses risques et son impact. En outre, j'ai lu le texte de la fiche d'information du patient ainsi que les explications concernant la protection des données indiquées sur la page suivante et j'ai tout compris. J'ai eu l'occasion de parler avec le médecin à propos du traitement avec le rémimazolam. Toutes mes questions ont obtenu une réponse satisfaisante.

Déclaration sur la protection des données

Je comprends que mes données personnelles, et en particulier mes résultats médicaux, seront recueillies, conservées et évaluées. L'utilisation de mes données médicales est conforme aux exigences légales et nécessite la déclaration de consentement volontaire suivante avant la participation à l'essai. Sans la déclaration de consentement suivante, je ne suis pas autorisé(e) à recevoir le rémimazolam.

1. Je déclare donner mon accord à la collecte de mes données personnelles (sur papier ou support électronique), et en particulier les données relatives à ma santé. Je consens à ce que ces données soient conservées et traitées/analysées par le promoteur (PAION) ou ses représentants autorisés. J'ai été informé(e) et je comprends que les données seront transmises comme suit :
 - a. au promoteur (PAION), ses détenteurs de licence (à travers le monde) ou une société qui agit au nom de PAION à des fins d'évaluation scientifique ;
 - b. en cas d'événements indésirables : au promoteur (PAION) ou à une société qui agit au nom de PAION et aux autorités compétentes.
2. J'accepte que des représentants autorisés du promoteur ou des autorités compétentes (qui sont tenus de préserver la confidentialité) aient accès à mes données qui sont à la disposition du médecin, en particulier les données relatives à mon état de santé. Pour cette activité, je libère mon médecin de l'étude de son obligation de confidentialité.
3. Mon consentement à la collecte et au traitement de mes données personnelles, en particulier les données relatives à ma santé, est irrévocable. Je comprends que, même si je retire mon consentement à la collecte et au traitement de mes données personnelles, le promoteur peut tout de même collecter et traiter les données relatives à ma santé qui sont nécessaires pour les obligations de signalement en matière de sécurité requises par la loi.
4. J'ai été informé(e) sur mes droits concernant mes données personnelles. J'ai également reçu les coordonnées à contacter en cas de demande et/ou plainte.
5. J'accepte que mon médecin généraliste

.....
Nom du médecin en LETTRES MAJUSCULES

soit informé(e) de l'usage compassionnel du rémimazolam (veuillez rayer si cela ne s'applique pas).

Je déclare souhaiter personnellement recevoir le rémimazolam.

J'ai obtenu un exemplaire de la fiche d'information du patient et du formulaire de consentement éclairé.
Un autre exemplaire sera conservé à l'hôpital.

.....
Nom du(de la) patient(e) en lettres majuscules

.....
Date

.....
Signature du(de la) patient(e)

J'ai mené la réunion visant à informer le(la) patient(e) sur l'usage compassionnel et j'ai recueilli son
consentement.

.....
Nom du médecin en lettres majuscules

.....
Date

.....
Signature du médecin

.....
Adresse de l'hôpital

Représentant légal

.....
Nom du représentant légal en lettres majuscules

.....
Date

.....
Signature du représentant légal

J'ai mené la réunion visant à informer le(la) patient(e) sur l'usage compassionnel et j'ai recueilli son consentement.

.....
Nom du médecin en lettres majuscules

.....
Date

.....
Signature du médecin

.....
Adresse de l'hôpital

Consentement du médecin au nom du(de la) patient(e)

Je certifie qu'il n'existe actuellement pas d'autre option de sédation que le rémimazolam pour ce(tte) patient(e).

.....
Nom du(de la) patient(e) en lettres majuscules

.....
Nom du médecin en lettres majuscules

.....
Date

.....
Signature du médecin

.....
Adresse de l'hôpital

Toestemming voor ‚compassionate use‘ van een experimenteel geneesmiddel (remimazolam) voor intraveneus gebruik bij verdooving in de afdeling intensieve zorgen**Land: België****Ziekenhuis:****Sponsor: PAION Nederland B.V.
Vogt 21 NL-6422 RK Heerlen
Nederland****Beste patiënt,**

Vanwege de huidige pandemie door het coronavirus (COVID-19) is er momenteel sprake van een tekort aan verdovende middelen die nodig zijn voor de afdelingen intensieve zorgen (IZ). Er is in veel Europese landen een gebrek aan goedgekeurde en veelgebruikte verdovende middelen (bijvoorbeeld propofol, midazolam en dexmedetomidine), wat zorgt voor een nood aan alternatieve behandelingsopties. Er zijn andere verdovende middelen zoals diazepam, lorazepam, ketamine, vluchtige anesthetica en barbituraten. Vanwege hun aanzienlijke nadelige effecten worden deze geneesmiddelen vaak niet gebruikt als eerstelijnsbehandeling bij IZ-sedatie. Deze situatie noopt tot alternatieve behandelingsmogelijkheden.

Remimazolam is een nieuw verdovend geneesmiddel uit de klasse van benzodiazepinen. Hoewel remimazolam momenteel een niet goedgekeurd geneesmiddel is in Europa, heeft het een uitgebreid klinisch ontwikkelingsprogramma doorlopen in de EU, de VS en Japan, en ook in een aantal andere landen. In januari 2020 werd remimazolam onder de handelsnaam Anerem® goedgekeurd voor gebruik bij algemene anesthesie in Japan. In Europa werd onlangs de werving van deelnemers afgerond voor een cruciale klinische fase III-studie naar algemene anesthesie. Er wordt momenteel een aanvraag voor een marktvergunning voor gebruik in procedurele sedatie beoordeeld door de bevoegde autoriteiten in de V.S. en de EU. Tot op vandaag werd remimazolam toegediend aan ongeveer 2.900 volwassen proefpersonen, waaronder 49 patiënten in de IZ.

Vanwege de COVID-19-situatie wordt remimazolam u aangeboden als onderdeel van een ‚compassionate use‘ programma, wat besproken en overeengekomen werd met de Belgische bevoegde autoriteit en de Belgische centrale ethische commissie. Het doel van dit programma is om een alternatief te bieden voor propofol en midazolam, omdat de voorraad daarvan beperkt is. De arts van uw ziekenhuis heeft gevraagd om remimazolam te verstrekken om deze tekorten te helpen compenseren. Uw zorg wordt bepaald door uw arts. Als hij/zij denkt dat remimazolam niet nuttig is voor u, zal hij/zij uw behandeling aanpassen.

Het doel van dit formulier is om u te helpen de voordelen en risico's van remimazolam te begrijpen, en u de mogelijkheid te bieden om te beslissen of u er al dan niet mee wilt worden behandeld voor verdooving in de IZ. Rubriek 5 van dit document is daarnaast specifiek voor u als u niet in staat was om uw eigen beslissing te nemen toen u werd opgenomen in intensieve zorgen.

Uw deelname aan dit ‚compassionate use‘ programma is vrijwillig en het staat u vrij om u gelijk wanneer terug te trekken, zonder een reden op te geven. Uw medische zorg zal niet beïnvloed worden. Remimazolam wordt gratis verstrekt. U wordt niet betaald voor uw deelname aan het ‚compassionate use‘ programma.

1. Wat zijn de mogelijke voordelen van de behandeling met remimazolam?

Remimazolam werd ontworpen om een snel en voorspelbaar begin en einde van het verdovend effect te hebben. Klinische studies die tot nog toe werden uitgevoerd voor verdooving tijdens procedures (bijv. colonoscopie) hebben, vergeleken met midazolam, een benzodiazepinegeneesmiddel dat vaak wordt gebruikt voor verdooving, een gunstiger bijwerkingenprofiel op het hart en de bloedsomloop aangetoond (d.w.z. een lagere incidentie van lage bloeddruk en lage hartslag). Vergeleken met propofol, een standaard verdovend geneesmiddel voor algemene anesthesie, zou het aanvangs- en eindprofiel van remimazolam erg vergelijkbaar moeten zijn. Het is ook mogelijk dat uw bloedsomloop stabiel is. Deze voordelen van remimazolam worden nog steeds bevestigd.

Als er een tekort is aan midazolam en propofol zou verdooving in de IZ niet mogelijk zijn zonder remimazolam.

2. Wat zijn de risico's gelinkt aan remimazolam?

Het gebruik van remimazolam kan leiden tot bijwerkingen of klachten. De bijwerkingen of klachten die tot nog toe werden waargenomen, omvatten:

- trage hartslag
- neerwaartse verplaatsing of intrekken van de tong
- zich ziek voelen (misselijkheid), ziek zijn (overgeven)
- koude rillingen, het koud hebben
- lage lichaamstemperatuur
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verminderde zuurstofverzadiging (hypoxie)
- verlaagde ademhalingsnelheid (hypopneu, ademhalingsdepressie)
- duizeligheid
- hoofdpijn
- slaperigheid
- vertraagd herstel van verdooving na langdurige toediening
- euforische stemming
- agitatie
- de hik

Het is mogelijk dat er verdere risico's ontdekt worden, die op dit moment nog niet bekend zijn.

Er is een antigif (flumazenil) beschikbaar om de verdovende effecten van benzodiazepines, inclusief remimazolam, om te keren. Het staat uw arts vrij het middel te gebruiken telkens wanneer u dat voordeel zou opleveren, vooral aan het einde van de algemene anesthesie. Er is geen dergelijk middel beschikbaar voor propofol.

Informeer uw arts of zijn/haar team over alle klachten, ziekten en letsels die u ervaart in de loop van uw behandeling.

3. Wat zal er gebeuren met mijn persoonsgegevens?

Er worden bepaalde medische bevindingen en persoonlijke informatie in verband met uw behandeling en die betrekking hebben op u als een identificeerbare persoon verzameld en schriftelijk opgetekend (op papier of elektronisch) tijdens dit 'compassionate use' programma. De gegevens die u identificeren als een persoon worden strikt vertrouwelijk behandeld, in overeenstemming met wettelijke vereisten. Zowel de sponsor (PAION) en het ziekenhuis zullen voldoen aan de Europese Algemene verordening gegevensbescherming (EU) 2016/679 ("AVG") en de van toepassing zijnde nationale wetten met betrekking tot de verwerking en het gebruik van uw persoonsgegevens.

De geldende geneesmiddelwetgeving kan verdere bepalingen omvatten over de vereiste toestemming voor het optekenen en gebruiken van gegevens. Er bevinden zich bijkomende details in de Verklaring inzake gegevensbescherming als deel van het formulier voor geïnformeerde toestemming. Dit is bijgevoegd aan dit patiënteninformatieblad.

4. Bij wie kan ik terecht als ik nog vragen heb?

U heeft de mogelijkheid om bijkomende vragen te stellen aan de arts die op het formulier voor geïnformeerde toestemming vermeld werd, of aan zijn/haar collega's. Als u vragen, klachten of bezorgdheden heeft, of u meent een letsel te hebben opgelopen dat verband houdt met remimazolam, neem dan contact op met uw arts.

Institutioneel contact

Daarnaast is er een contactpersoon bij de bevoegde gezondheidsinstantie. De patiënten, hun wettelijke vertegenwoordigers of personen die gemachtigd zijn door de patiënten hebben de mogelijkheid om contact op te nemen met het volgende adres:

Voeg de naam en het adres van de bevoegde gezondheidsinstantie toe

Voeg de naam en het adres van de ethische commissie toe

5. Voor uw informatie als u niet in staat was om uw eigen beslissing te nemen wanneer u opgenomen werd op de afdeling intensieve zorgen

Gezien uw klinische toestand toen u opgenomen werd op de afdeling intensieve zorgen, was u niet in staat om zelf te beslissen of u al dan niet deel wou nemen aan het eerder gemelde ‚compassionate use‘ programma voor remimazolam.

Het is dan gebruikelijk om een wettelijke vertegenwoordiger in te schakelen (meestal een naast familielid), die wordt uitgenodigd om namens u een beslissing te nemen over uw deelname aan dit programma. Uw wettelijke vertegenwoordiger zal deze beslissing nemen in uw beste belang en zal gevraagd worden om te overwegen wat u zou wensen.

In sommige gevallen moet de behandeling echter zeer snel worden gestart en is het niet mogelijk om te wachten op toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger.

Onder zeer specifieke omstandigheden, waar de deelname van een patiënt hoogstwaarschijnlijk voordelig zou zijn voor de vooruitgang van zijn/haar klinische situatie, kan de ethische commissie uitzonderlijk akkoord gaan met het gebruik van een experimentele behandeling, zowel zonder toestemming van de patiënt als zonder toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger, in overeenstemming met de bepalingen van Hoofdstuk VI van de Wet van mei 2004 inzake experimenten op mensen.

U moet weten dat de ethische commissie ingestemd heeft met de toepassing van dit ‚compassionate use‘ programma van de noodprocedure op/...../.....

U werd daarom opgenomen in dit ‚compassionate use‘ programma zonder uw voorafgaande toestemming met het oog op de kritieke situatie waarin u zich bevond, maar mogelijk ook zonder de toestemming van uw wettelijke vertegenwoordiger, omdat het niet mogelijk was om op tijd zijn/haar toestemming te verkrijgen.

Wanneer de ethische commissie de noodprocedure goedkeurt, zal de arts zich inspannen om zo snel mogelijk toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger te verkrijgen, en ook om uw toestemming te verkrijgen zodra de verbetering in uw klinische situatie toelaat dat u op de hoogte wordt gesteld van de ‚compassionate use‘ procedures en om ermee akkoord te gaan.

Uw vertegenwoordiger heeft ingestemd met uw deelname aan deze studie op/...../....., wetende dat u op de hoogte zou worden gebracht van de ‚compassionate use‘ en u op dat moment vrij zou zijn om ermee in te stemmen.

We vragen u nu om te bevestigen of u al dan niet wilt doorgaan met uw deelname en we nodigen u uit om aandacht te schenken aan het document dat u volledig op de hoogte brengt van de mogelijke risico's en voordelen van deze experimentele behandeling en van uw rechten als deelnemer aan het 'compassionate use' programma.

Toestemming voor ,compassionate use' van een experimenteel geneesmiddel (remimazolam) voor intraveneus gebruik bij verdoving in de afdeling intensieve zorgen

FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING

.....
De naam van de patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger in drukletters

Geboren op

Tijdens een persoonlijke ontmoeting met de arts

.....
Naam van de arts

Men heeft mij in detail en in begrijpelijke taal geïnformeerd over remimazolam en over de aard, betekenis, risico's en impact ervan. Ik heb bovendien de tekst van de patiënteninformatie en de uitleg over gegevensbescherming gelezen op de volgende pagina en ik heb dit alles begrepen. Ik heb de gelegenheid gehad om met de arts te spreken over de behandeling met remimazolam. Al mijn vragen zijn naar mijn tevredenheid beantwoord.

.....
Adres ziekenhuis

Verklaring over gegevensbescherming

Ik begrijp dat mijn persoonsgegevens, met name mijn medische bevindingen, verzameld, opgeslagen en geëvalueerd zullen worden. Het gebruik van mijn gezondheidsgegevens volgt de wettelijke vereisten en hiervoor is de volgende vrijwillige toestemmingsverklaring vóór deelname aan de studie nodig. Zonder de volgende toestemmingsverklaring mag ik remimazolam niet toegediend krijgen.

1. Ik verklaar akkoord te gaan met het verzamelen van mijn persoonsgegevens (op papier of elektronisch), met name gegevens over mijn gezondheid. Ik ga ermee akkoord dat deze gegevens worden opgeslagen en verwerkt/geanalyseerd door de sponsor (PAION) of haar bevoegde vertegenwoordigers. Ik ben geïnformeerd en begrijp dat de gegevens als volgt worden doorgestuurd:
 - a. aan de sponsor (PAION), haar licentiehouders (wereldwijd) of een bedrijf dat werkt namens PAION voor wetenschappelijke evaluatie;
 - b. in geval van bijwerkingen: aan de sponsor (PAION) of een bedrijf dat werkt namens PAION en de bevoegde autoriteiten.
2. Ik ga ermee akkoord dat bevoegde vertegenwoordigers van de sponsor of de bevoegde autoriteiten (die verplicht zijn de vertrouwelijkheid te bewaren) toegang hebben tot mijn gegevens die beschikbaar zijn voor de arts, met name gegevens over mijn gezondheid. Voor deze activiteit ontsla ik mijn onderzoeksarts van zijn/haar vertrouwelijkheidsplicht.
3. Mijn toestemming voor het verzamelen en verwerken van persoonsgegevens, met name de gegevens over mijn gezondheid, is onherroepelijk. Ik begrijp dat zelfs als ik mijn toestemming voor het verzamelen en verwerken van mijn persoonsgegevens intrek, die sponsor nog steeds mijn gezondheidsgegevens kan verzamelen en verwerken die nodig zijn voor veiligheidsrapportageverplichtingen die wettelijk verplicht zijn.
4. Ik werd geïnformeerd over mijn rechten met betrekking tot mijn persoonsgegevens. Ik heb ook contactinformatie gekregen in geval van een verzoek en/of klacht.
5. Ik ga ermee akkoord dat mijn huisarts

.....
Naam arts in DRUKLETTERS

wordt geïnformeerd over de ‚compassionate use‘ van remimazolam (doorstreep indien niet van toepassing).

.....
Adres ziekenhuis

Ik verklaar dat ik bereid ben om remimazolam toegediend te krijgen.

Ik heb een kopie gekregen van het informatieblad voor patiënten en het formulier voor geïnformeerde toestemming. Een andere kopie wordt bewaard in het ziekenhuis.

.....
Naam van de patiënt in drukletters

.....
Datum

.....
Handtekening van de patiënt

Ik leidde de bijeenkomst om de patiënt te informeren over de ,compassionate use' en ik heb toestemming verkregen van de patiënt.

.....
Naam van de arts in drukletters

.....
Datum

.....
Handtekening arts

.....
Adres ziekenhuis

Wettelijke vertegenwoordiger

.....
De naam van de wettelijke vertegenwoordiger in drukletters

.....
Datum

.....
Handtekening wettelijke vertegenwoordiger

Ik leidde de bijeenkomst om de patiënt te informeren over de ‚compassionate use‘ en ik heb toestemming verkregen van de patiënt.

.....
Naam van de arts in drukletters

.....
Datum

.....
Handtekening arts

.....
Adres ziekenhuis

Toestemming arts namens de patiënt

Ik verklaar dat er voor deze patiënt momenteel geen andere alternatieve sedatiemogelijkheden zijn dan remimazolam.

.....
Naam van de patiënt in drukletters

.....
Naam van de arts in drukletters

.....
Datum

.....
Handtekening arts

.....
Adres ziekenhuis

Consent for Compassionate Use of an Investigational Drug (Remimazolam) for Intravenous Use in Intensive Care Unit Sedation

Country: Belgium

Hospital:

**Sponsor: PAION Netherlands B.V.
Vogt 21 NL-6422 RK Heerlen
The Netherlands**

Dear Patient,

Due to the ongoing pandemic of coronavirus (COVID-19) disease, there is currently a shortage of sedative drugs needed for intensive care units (ICU). The approved and commonly used sedative drugs (for example, propofol, midazolam, and dexmedetomidine) are lacking in many European countries, prompting a need for alternative treatment options. There are other sedative drugs such as diazepam, lorazepam, ketamine, volatile anaesthetics, and barbiturates. Because of their considerable adverse effects, these drugs are often not used as first line therapy in ICU sedation. This situation prompts a need for alternative treatment options.

Remimazolam is a new sedative drug from the class of benzodiazepines. Although remimazolam is currently an unauthorised drug in Europe, it has been undergoing a comprehensive clinical development programme in the EU, the U.S., and Japan, as well as several other countries. In January 2020, remimazolam was approved for use in general anaesthesia in Japan under the trade name Anerem®. In Europe, recruitment of participants for a pivotal Phase III clinical trial in general anaesthesia has recently been completed. A marketing application for use in procedural sedation is being reviewed by competent authorities in the U.S. and the EU. Up until today, remimazolam has been administered to approximately 2,900 adult subjects, including 49 patients in the ICU.

Due to the COVID-19 situation, remimazolam is being offered to you as part of a compassionate use programme, which has been discussed and agreed with the Belgian competent authority and the Belgian central ethics committee. The goal of this programme is to provide an alternative to propofol and midazolam, because these are in short supply. The doctor at your hospital has asked for remimazolam to be provided to help offset these shortages. Your care is decided by your doctor. If he/she feels that remimazolam is not helpful for you, he/she will change your treatment.

The purpose of this form is to help you understand remimazolam’s benefits and risks, and to give you an opportunity to decide whether you want to be treated with it for sedation in the ICU. Additionally, section 5 of this document is specifically for your attention if you were not able to make your own decision when you were admitted to intensive care.

Your participation in this compassionate use programme is voluntarily and you are free to withdraw at any time, without giving any reason. Your medical care will not be affected. Remimazolam will be provided free of charge. You will not be paid for participating in the compassionate use programme.

1. What are the possible benefits of being treated with remimazolam?

Remimazolam was designed to have a quick and predictable onset and offset of its sedative effect. Clinical trials performed so far for sedation during procedures (e.g. colonoscopy) have shown a more favourable side effect profile on the heart and circulatory system (i.e., a lower incidence of low blood pressure and low heart rate), compared to midazolam, a benzodiazepine drug commonly used for sedation. Compared to propofol, a standard sedative drug for general anaesthesia, the onset and offset profile of remimazolam should be very similar. It is also possible that your blood circulation is more stable. These benefits of remimazolam are still being confirmed.

If there is a shortage of midazolam and propofol then sedation in the ICU might not be possible without remimazolam.

2. What are the risks associated with remimazolam?

The use of remimazolam can lead to adverse effects or complaints. The adverse effects or complaints observed so far comprise:

- Slow heart rate
- Downward displacement or retraction of the tongue
- Feeling sick (nausea), being sick (vomiting)
- Chills, feeling cold
- Low body temperature
- Blood pressure decreased (Hypotension)
- Oxygen saturation decreased (Hypoxia)
- Respiratory rate decreased (Hypopnea, respiratory depression)
- Dizziness
- Headache
- Sleepiness
- Delayed recovery from sedation following prolonged administration
- Euphoric mood
- Agitation
- Hiccups

It is possible that further risks emerge, which are not known at this point in time.

There is an antidote (flumazenil) available to reverse the sedative effects of benzodiazepines including remimazolam. Your doctor is free to use it whenever could be of benefit for you, mainly at the end of the general anaesthesia. There is no such agent available for propofol.

Please inform your doctor or his/her team about all complaints, diseases and injuries that you experience during the course of your treatment.

3. What happens to my personal data?

Certain medical findings and personal information in relation to your treatment and referring to you as an identifiable individual will be collected and recorded in writing (on paper or electronically) during this compassionate use programme. The records identifying you as a person will be kept strictly confidential in accordance with legal requirements. Both the sponsor (PAION) and the clinic will comply with the EU General Data Protection Regulation (EU) 2016/679 (“GDPR”) and applicable country law concerning the processing and use of your personal data.

Applicable medicines law may contain further stipulations about the required consent in the recording and use of data. Additional details are contained in the Declaration on Data Protection as part of the Informed Consent Form, which is attached to this Patient Information Sheet.

4. Who do I ask if I have further questions?

You have the option for further consultations with the doctor named on the Informed Consent Form or his/her colleagues. If you have questions, complaints or concerns, or believe you may have developed an injury related to remimazolam, contact your doctor.

Institutional Contact

In addition, there is a contact at the Competent Health Authority. Patients, their legal representatives or persons authorised by the patients have the option to contact the following address:

Add Name and Address of Competent Health Authority

Add Name and Address of Ethics Committee

5. For your attention if you were unable to make your own decision when admitted to intensive care

Given your clinical condition when you were admitted to intensive care, you were unable to decide for yourself whether or not to take part in the above-mentioned compassionate use of remimazolam.

It is then customary to use a legal representative (usually a close relative), who is asked to make a decision on your behalf about taking part in this program. Your legal representative will make this decision in your best interest and will be asked to consider what you would want.

However, in some cases, treatment must be started very quickly and it is not possible to wait for permission from the legal representative.

Under highly specific conditions, where a patient's participation is highly likely to benefit the progress of his/her clinical situation, the ethics committee may exceptionally agree to the use of an investigational treatment both without the consent of the patient and without the consent of the legal representative, in accordance with the provisions of Chapter VI of the Law of May 2004 related to experiments on humans.

You should be aware that the ethics committee agreed to the application to this compassionate use programme of the emergency procedure on/...../.....

You were therefore included in this compassionate use programme without your prior consent in view of the critical situation you were in but possibly also without the consent of your legal representative, as it was not possible to obtain his/her consent in due time.

When the ethics committee approves the emergency procedure, the doctor undertakes to obtain the consent of the legal representative as soon as possible and your consent once the improvement in your clinical situation allows you to be informed correctly of procedures of the compassionate use and to agree to them.

Your representative agreed to your participation in this study on/...../..... knowing that you would be made aware of the compassionate use and be free at that time to agree to it.

We are now asking you to confirm whether you wish to continue to take part and invite you to take note of the document informing you fully of the possible risks and benefits of this investigational treatment and of your rights as a participant in the compassionate use programme.

Consent for Compassionate Use of an Investigational Drug (Remimazolam) for Intravenous Use in Intensive Care Unit Sedation

INFORMED CONSENT FORM

.....
Patient's or Legally Authorized Representative's name in capital letters

Born on

During a personal meeting with the doctor

.....
Name of doctor

.....
Hospital address

I was informed in detail and in understandable terms about remimazolam as well as about its nature, meaning, risks and impact. Moreover, I have read the text of the patient information and the explanation about data protection that follows on the next page and I have understood all of this. I had the opportunity to talk with the doctor about the treatment with remimazolam. All of my questions were answered to my satisfaction.

Declaration on Data Protection

I understand that my personal data, particularly my medical findings will be collected, stored and evaluated. The use of my health data follows legal requirements and mandates the following voluntary declaration of consent prior to participation in the trial. Without the following declaration of consent, I am not allowed to be given remimazolam.

1. I declare agreement to the collection of my personal data (on paper or electronically), particularly data about my health. I consent to these data being stored and processed/analysed by the sponsor (PAION) or its authorised representatives. I have been informed and understand that the data will be forwarded as follows:
 - a. to the sponsor (PAION), its licensees (worldwide) or a company that works on behalf of PAION for the purpose of scientific evaluation;
 - b. in case of adverse events: To the sponsor (PAION) or a company that works on behalf of PAION and the competent authorities.
2. I agree to authorised representatives of the sponsor or the competent authorities (who are obliged to maintain confidentiality) having access to my data that is available to the doctor, particularly data on my health. For this activity, I release my trial doctor from his/her duty of confidentiality.
3. My consent to the collection and processing of my personal data, particularly data about my health, is irrevocable. I understand that even if I withdraw my consent for the collection and processing of my personal data, that sponsor can still collect and process my health data needed for safety reporting obligations required by law.
4. I have been informed about my rights in relation to my personal data. I have also been provided with contact information in case of a request and/or complaint.
5. I agree that my general practitioner

.....
Physician's name in CAPITAL LETTERS

.....
Hospital address

is informed about the compassionate use of remimazolam (please cross out if not applicable).

I declare myself willing to be given remimazolam.

I obtained a copy of the Patient Information Sheet and the Informed Consent Form. Another copy will be filed at the hospital.

.....
Name of patient in capital letters

.....
Date

.....
Patient's signature

I led the meeting to inform the patient about the compassionate use and I collected the patient's consent.

.....
Doctor's name in capital letters

.....
Date

.....
Doctor's signature

.....
Hospital address

Legally Authorized Representative

.....
Name of Legally Authorized Representative in capital letters

.....
Date

.....
Legally Authorized Representative's signature

I led the meeting to inform the patient about the compassionate use and I collected the patient's consent.

.....
Doctor's name in capital letters

.....
Date

.....
Doctor's signature

.....
Hospital address

Doctor's consent on behalf of the patient

I certify that there are currently no alternative sedation options other than remimazolam for this patient.

.....
Name of Patient in capital letters

.....
Doctor's name in capital letters

.....
Date

.....
Doctor's signature

.....
Hospital address