

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

| | |
|------------------------------------|--|
| Numéro du protocole: | CA209-MNP-2L MESO |
| Numéro de centre (le cas échéant): | |
| Titre du programme: | Programme Médical d'Urgence portant sur le nivolumab en association à l'ipilimumab dans le traitement d'un patient adulte avec un mésothéliome pleural malin non résécable qui progresse après au moins une ligne de traitement, qui comprend une chimiothérapie à base d'une doublet de platine |
| Langue: | Français |

Identification du médecin du programme

Nom complet du médecin du programme: _____

Adresse: _____

Téléphone ou autre coordonnées: _____

1) Participation

Vous êtes invité à participer à un programme médical d'urgence. Votre admissibilité à participer à ce programme dépendra des critères d'éligibilité. Avant de pouvoir participer à ce programme, il est important que vous compreniez ce qu'il implique. Veuillez prendre le temps de lire ces informations attentivement et de poser toutes les questions que vous pourriez avoir. Un comité d'éthique indépendant a examiné le déroulement proposé de ce programme et a émis un avis favorable.

2) Objectif du programme

L'objectif de ce programme est de mettre à disposition de patients atteints d'un mésothéliome pleural malin un traitement par le nivolumab en association à l'ipilimumab.

Nivolumab est un anticorps (un type de protéine humaine) qui permet au système immunitaire de l'organisme de combattre les cellules tumorales. Nivolumab (OPDIVO®) est actuellement approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement de dix types de tumeurs différents. Ipilimumab est un anticorps qui aide votre système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses par le biais de vos cellules immunitaires. Ipilimumab (YERVOY®) est approuvé par l'EMA pour le traitement du mélanome avancé (un type de cancer de la peau). Nivolumab (OPDIVO®) en association à l'ipilimumab (YERVOY®) est approuvé par l'EMA pour le traitement du mélanome métastaté (un type de cancer de la peau), le carcinome à cellules rénales avancé (cancer du rein avancé), le cancer colorectal et le mésothéliome pleural malin. Nivolumab (OPDIVO®) en association à l'ipilimumab (YERVOY®) et 2 cycles de chimiothérapie est approuvé par l'EMA pour le traitement du cancer bronchique non-à-petites cellules métastaté (un type de cancer du poumon).

Nivolumab en association à l'ipilimumab n'est actuellement pas approuvé par l'EMA pour le traitement du mésothéliome pleural malin en deuxième ligne de traitement ou ligne ultérieure. Une étude de phase 2, l'étude IFCT-1501 MAPS2 a néanmoins atteint son objectif primaire avec un taux de contrôle de la maladie chez 50% des patients traités par l'association de nivolumab et ipilimumab¹.

3) Nombre approximatif de participants et durée estimée de votre participation au programme

¹ Référence : Scherpereel A. et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2) : a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. The Lancet, 2019

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

Le nombre de patients de ce programme sera amené à varier. Le nombre de patients inclus dans ce programme dépendra du nombre de demandes que Bristol-Myers Squibb reçoit ainsi que de la durée du programme. Potentiellement 80 patients pourraient être inclus dans ce programme par an.

Le programme sera ouvert dès que l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé) l'aura approuvé et ceci pour une durée d'inclusion de 12 mois

Même si vous remplissez l'ensemble des critères de participation, il se peut que vous ne soyez pas inclus(e) dans ce programme.

Si vous êtes inclus(e), il est prévu que la durée de votre participation soit d'environ 24 mois au maximum mais cela dépendra de votre réponse au traitement. Après avoir terminé tout le traitement, ou après votre retrait du traitement, il vous sera demandé de continuer à vous présenter aux visites de suivi pour surveiller les effets secondaires ou les bénéfices potentiels que vous pourriez ressentir en relation avec le traitement du programme. De plus amples informations au sujet de la période de suivi de ce programme se trouvent à la rubrique 5 de ce consentement éclairé. Il est possible qu'il soit nécessaire de recueillir des informations supplémentaires sur votre état de santé lors du suivi afin d'approfondir l'évaluation de l'innocuité du médicament. Cela est également détaillé ci-dessous.

Bristol-Myers Squibb pourra décider à tout moment d'arrêter le programme et de ne plus inclure de nouveaux patients dans le programme. Par contre, les patients qui sont déjà inclus et qui reçoivent le traitement, continueront leur traitement de nivolumab en association avec l'ipilimumab comme prévu.

4) Traitements du programme

Vous recevrez le nivolumab en association à l'ipilimumab. Le nivolumab et l'ipilimumab sont administrés par perfusion intraveineuse (IV), ce qui signifie que le médicament est une solution perfusée dans une veine à l'aide d'une aiguille. La perfusion de nivolumab prend habituellement environ 30 minutes. La perfusion d'ipilimumab prend habituellement environ 30 minutes. Une pompe à perfusion sera utilisée pour s'assurer que la bonne quantité de médicament est administrée pendant le bon intervalle de temps.

Nivolumab en association à l'ipilimumab :

A l'entrée dans le programme, vous recevrez 3 mg/kg (poids corporel) de nivolumab toutes les deux semaines ainsi que 1 mg/kg (poids corporel) d'ipilimumab toutes les six semaines.

Les jours où le nivolumab et l'ipilimumab seront tous deux administrés, le nivolumab sera administré en premier, ceci prend habituellement environ 30 minutes. Ensuite l'ipilimumab est administré par perfusion durant environ 30 minutes. Une pompe sera utilisée afin de s'assurer que la quantité adéquate du médicament est administrée.

Vous recevrez votre première dose de nivolumab et ipilimumab au jour 1. Vous pourrez ensuite recevoir des doses supplémentaires, en fonction de votre réponse au traitement. La durée maximale du traitement est de 2 ans.

5) Procédures du programme

Le programme comprend deux périodes: la sélection et le traitement.

Période de sélection

L'objectif de la période de sélection est de déterminer si vous êtes admissible à participer à ce programme. Lors de la période de sélection, on vous demandera de lire et de signer le présent consentement éclairé. En tant que sujet du programme, il est de votre droit de vous faire expliquer celui-ci en détail, et de demander à votre médecin traitant qu'il vous explique ou qu'il revienne sur toute partie du présent consentement éclairé que vous ne comprendriez pas.

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

Votre médecin décidera quels tests et procédures sont nécessaires afin d'évaluer si vous répondez aux critères de participation. Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte (woman of child bearing potential, WOCBP), un test de grossesse urinaire ou sanguin sera réalisé. Si suite aux résultats des tests et procédures de sélection vous êtes éligible de participer au programme, vous commencerez le traitement.

Période de traitement du nivolumab en association à l'ipilimumab

Le nivolumab est administré à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines. L'ipilimumab est administré à la dose de 1 mg/kg toutes les six semaines. En rejoignant le programme, vous recevrez en principe 3 mg/kg de nivolumab toutes les deux semaines et 1 mg/kg d'ipilimumab toutes les six semaines, ceci tant que le bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré, ou un maximum de 2 ans.

Si vous éprouvez des changements dans votre corps, ou développez des effets secondaires, nouveaux ou en aggravation, pendant ou après la perfusion, vous devez immédiatement en informer le médecin, l'infirmière ou le personnel de l'étude.

A chaque visite du programme lorsque l'on vous administrera le traitement du programme, on vous posera des questions sur votre état, entre autre :

- Les médicaments que vous avez pris ou les médicaments que vous prenez actuellement, notamment les compléments à base de plantes et les médicaments en vente libre.
- Les effets secondaires que vous avez rencontrés. Lors de vos visites à l'hôpital il faut que vous informiez votre médecin ou quelqu'un de l'équipe du programme si vous éprouvez un nouvel effet secondaire ou l'aggravation d'un problème médical (depuis votre dernière visite).

A chaque visite d'administration du traitement du programme, vous subirez un bref examen physique, ainsi que des tests sanguins et l'évaluation d'effets secondaires éventuels. Des examens pourraient être effectués et des échantillons recueillis selon la norme de soins et l'expérience de votre médecin.

L'administration du traitement du programme pourrait être interrompue en fonction des résultats des évaluations de la maladie ou si vous présentez des effets secondaires qui vous rendent incapables de tolérer le traitement. Sur base des discussions que vous aurez avec votre médecin, vous pourrez interrompre votre participation pour d'autres raisons, par exemple si vous décidez d'arrêter le traitement.

6) Vos responsabilités

Si vous participez à ce programme, voici ce qu'on attend de vous:

- Respecter tous vos rendez-vous et suivre les instructions données par le médecin du programme et le personnel du programme.
- Expliquer comment vous vous sentez et parler des éventuels effets secondaires.
- Informer le médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance, en vente libre ou de compléments à base de plantes.
- Discuter avec votre médecin de tout médicament (sur ordonnance ou en vente libre) que vous souhaitez commencer à prendre avant de le faire.
- Informer votre médecin traitant de tout changement de votre santé.
- Certains médicaments ne peuvent pas être pris pendant que vous participez à ce programme. Votre médecin vous expliquera quels sont ces médicaments. Si vous avez besoin de suivre un traitement à base de médicaments qui ne sont pas autorisés pendant votre participation à ce programme, vous devez en informer votre médecin. On ne vous refusera pas les médicaments nécessaires pour traiter une maladie dont vous pourriez souffrir, mais il sera peut-être nécessaire d'arrêter le médicament du programme. C'est pour votre propre sécurité, car certains médicaments pourraient ne pas bien fonctionner avec le traitement du programme, et que vous pourriez présenter des problèmes physiques.

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- Informez votre médecin de tout traitement médical que vous prévoyez de recevoir pendant le programme (comme une intervention chirurgicale élective ou une radiation)

7) Réactions indésirables/risques éventuels liés au médicament

Les traitements anticancéreux présentent souvent des effets secondaires, dont certains mettent en danger la vie du patient. Il existe un risque de décès résultant de ce traitement et de ses effets secondaires. Il pourrait y avoir des risques inconnus supplémentaires.

Si vous présentez des effets secondaires graves associés au(x) médicament(s) du programme, votre médecin pourra vous prescrire des médicaments pour traiter le(s) effet(s) secondaire(s), des traitements à venir pourraient être retardés ou le traitement pourrait être interrompu de façon permanente. Tout nouveau résultat de recherche important pouvant influencer votre décision de continuer à participer au programme, vous sera communiqué.

Nivolumab seul ou en association à l'ipilimumab peut provoquer un ou plusieurs des effets secondaires figurant ci-dessous. **Soyez attentifs aux symptômes importants liés à une inflammation. Le nivolumab et l'ipilimumab agissent sur votre système immunitaire et sont susceptibles de provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps.**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec le nivolumab seul :**Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Infections des voies respiratoires supérieures
- Diarrhées (selles liquides, souples ou molles), vomissement, nausées, constipation, douleur à l'estomac
- Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre, œdème (gonflement)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Souffle court (dyspnée), toux
- Douleur dans les muscles, les os (douleur musculosquelettique) et les articulations (arthralgie)

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Infection grave du poumon (pneumonie), bronchite
- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament incluant des réactions allergiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital
- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de poids), gonflement de la glande thyroïde
- Inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes), sensations vertigineuses
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), liquide autour des poumons
- Inflammation des intestins (colite), aphtes et herpès labial (stomatite), sécheresse buccale
- Changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), peau sèche, rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux
- Inflammation des articulations (arthrite)
- Douleur, douleur thoracique
- Vision trouble, sécheresse des yeux
- Déshydratation
- Accélération du rythme cardiaque
- Insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Augmentation de certains globules blancs
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au dessus des reins), diminution de l'activité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau, diabète

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- Augmentation des taux d'acide dans le sang
- Atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (neuropathie), inflammation des nerfs causée par l'organisme qui s'attaque lui-même, entraînant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure (neuropathie auto-immune)
- Inflammation des yeux (provoquant douleur et rougeur)
- Inflammation de l'enveloppe du cœur et accumulation de liquide autour du cœur (affections du péricarde), rythme cardiaque anormal, changement du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques
- Liquide dans les poumons
- Inflammation du pancréas (pancréatite), inflammation de l'estomac (gastrite)
- Inflammation du foie (hépatite), blocage des voies biliaires
- Maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis) ; maladie de la peau du visage où le nez et les joues sont inhabituellement rouges (rosacée), urticaire éruption cutanée bosselée avec démangeaisons), maladie grave de la peau provoquant l'apparition de taches rouges, souvent accompagnées de démangeaisons, semblables à l'éruption de la rougeole, qui commencent sur les membres et parfois sur le visage et le reste du corps (érythème polymorphe)
- Inflammation des muscles provoquant une douleur ou une raideur (pseudo-polyarthrite rhizomélique)
- Inflammation du rein
- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans différents organes et tissus, le plus fréquemment dans les poumons (sarcoïdose)

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Maladie causant l'inflammation ou l'augmentation de taille d'un ganglion lymphatique (lymphadénite de Kikuchi)
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- Inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain Barré), perte de la gaine protectrice autour des nerfs (démyélinisation), un état dans lequel les muscles deviennent faibles et se fatiguent facilement (syndrome myasthénique)
- Inflammation du cerveau
- Inflammation non-infectieuse temporaire et réversible des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)
- Diminution de l'activité de la glande parathyroïde
- Inflammation du muscle cardiaque
- Maladie inflammatoire des vaisseaux sanguins
- Ulcère de l'intestin grêle
- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson)
- Maladie dans laquelle le système immunitaire s'attaque aux glandes productrices de sécrétions humides du corps, telles que les glandes lacrymales et salivaires (syndrome de Sjögren), courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse)
- Inflammation de la vessie. Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen

Autres effets indésirables qui ont été rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Rejet d'une greffe d'organe solide
- Un groupe de complications métaboliques survenant après un traitement du cancer, caractérisé par des taux élevés de potassium et de phosphates dans le sang, et des taux faibles de calcium dans le sang (syndrome de lyse tumorale)
- Un trouble inflammatoire (très probablement d'origine auto-immune) affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Modifications de la peau et / ou des parties génitales associées à un dessèchement, à l'amincissement, aux démangeaisons et à la douleur (lichen scléro-atrophique ou autres formes de lichen)
- Une affection au cours de laquelle le système immunitaire fabrique trop de cellules luttant contre les infections, appelées histiocytes et lymphocytes, pouvant causer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec nivolumab en association à d'autres médicaments anticancéreux (la fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent varier avec

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

l'association de médicaments anticancéreux administrée) :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, de la transpiration et une perte de poids), infections des voies respiratoires supérieures
- Diminution de l'appétit, altération du goût
- Inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes), maux de tête, sensation vertigineuse
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Son de la voix anormal (dysphonie)
- Essoufflement (dyspnée), toux
- Inflammation des intestins (colite), diarrhées (selles liquides, souples ou molles), constipation, vomissement, nausées, douleur de l'estomac, aphtes et herpès labial (stomatite)
- Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons, douleur des mains ou de la plante des pieds, éruption cutanée ou rougeur de la peau, peau sèche, picotements et sensibilité évoluant vers une rougeur symétrique, gonflement et douleur principalement de la paume de la main et de la plante du pied (syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire)
- Douleur dans les articulations (arthralgie), douleurs dans les muscles et les os (douleurs musculo-squelettiques), spasmes musculaires
- Excès de protéines dans les urines
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre, œdème (gonflement)

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Infection grave du poumon (pneumonie), bronchite, inflammation de l'œil (conjonctivite)
- Augmentation de certains globules blancs, diminution des neutrophiles avec fièvre
- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au dessus des reins), diminution de l'activité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau, gonflement de la glande thyroïde, diabète
- Déshydratation, réduction des taux d'albumine et de phosphates dans le sang
- Sensation d'engourdissement et picotements (parésthésies), bruit permanent dans l'oreille même lorsqu'il n'y a pas de bruit extérieur (acouphène)
- Inflammation des yeux (provoquant douleur et rougeur), vision trouble, sécheresse des yeux
- Accélération du rythme cardiaque, rythme cardiaque anormal, inflammation du muscle cardiaque
- Formation d'un caillot de sang dans un vaisseau sanguin (thrombose)
- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), liquide autour des poumons, caillots sanguins, saignements du nez
- Inflammation du pancréas (pancréatite), sécheresse buccale, inflammation de l'estomac (gastrite), douleur buccale, hémorroïdes (amas)
- Inflammation du foie
- Changement de la couleur de la peau par plaques (incluant vitiligo), rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux, changement de la couleur des cheveux, urticaire (démangeaisons)
- Inflammation des articulations (arthrite), faiblesse musculaire, douleurs musculaires
- Insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)
- Douleur, douleur thoracique, frissons

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation non infectieuse, temporaire et réversible, des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)
- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans différents organes et tissus, le plus fréquemment dans les poumons (sarcoïdose)
- Augmentation des taux d'acide dans le sang
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- Diminution de l'activité de la glande parathyroïde
- Inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain Barré) ; atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (polyneuropathie) ; inflammation des nerfs ; pied tombant (paralysie du nerf péronier) ; inflammation des nerfs causée par l'attaque du corps contre lui

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

même, et causant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure (neuropathie auto-immune) ; faiblesse et fatigue musculaire sans atrophie (myasthénie grave ou syndrome myasténique)

- Inflammation du cerveau
- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, ralentissement du pouls
- Perforation intestinale, inflammation du duodénum, sensation de brûlure ou douleur au niveau de la langue (glossodynie)
- Maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis), affection sévère de la peau qui cause des taches rouges, souvent avec démangeaisons, similaires à l'éruption cutanée de la rougeole, atteignant d'abord les membres et parfois le visage et le reste du corps (érythème polymorphe)
- Desquamation cutanée sévère et pouvant être fatale (syndrome de Stevens-Johnson)
- Maladie chronique des articulations (spondyloarthropathie), maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices de sécrétions humides du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren), courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse), inflammation des muscles causant de la douleur ou de la raideur (pseudopolyarthrite rhizomélisque), lésions osseuses de la mâchoire, communication anormale entre deux parties du corps, par exemple entre un organe ou un vaisseau sanguin et une autre structure (fistule)
- Inflammation du rein ; inflammation de la vessie. Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique)

Autres effets indésirables ayant été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Le rejet d'une greffe d'organe solide
- Un groupe de complications métaboliques survenant après un traitement du cancer, caractérisé par des taux élevés de potassium et de phosphates dans le sang, et des taux faibles de calcium dans le sang (syndrome de lyse tumorale)
- Un trouble inflammatoire (très probablement d'origine auto-immune) affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi- Harada)
- Inflammation de l'enveloppe du coeur et accumulation de liquide autour du coeur (affections du péricarde)
- Modifications de la peau et / ou des parties génitales associées à un dessèchement, à l'amincissement, aux démangeaisons et à la douleur (lichen scléro-atrophique ou autres formes de lichen)
- Une affection au cours de laquelle le système immunitaire fabrique trop de cellules luttant contre les infections, appelées histiocytes et lymphocytes, pouvant causer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire)

Avertissements et précautions, soyez attentifs aux signes suivants

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser nivolumab et/ou ipilimumab car ils peuvent entraîner :

- ✓ **Des problèmes cardiaques**, tels qu'un changement du rythme cardiaque ou de la fréquence cardiaque ou un rythme cardiaque anormal.
- ✓ **Des problèmes pulmonaires** tels que difficulté à respirer ou toux. Ces symptômes peuvent être des signes d'inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie interstitielle diffuse).
- ✓ **Des diarrhées** (liquides, selles molles ou pertes de selles) ou tout symptôme **d'inflammation des intestins** (colite), tel que douleur de l'estomac, mucus ou sang dans les selles.
- ✓ **Une inflammation du foie (hépatite)**. Les signes et symptômes d'une hépatite peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction hépatique, un jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), une douleur du côté droit de l'abdomen, ou de la fatigue.
- ✓ **Une inflammation ou des problèmes au niveau des reins**. Les signes et symptômes peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction rénale, ou une diminution du volume urinaire.
- ✓ **Des problèmes au niveau des glandes sécrétrices d'hormones** (incluant l'hypophyse, la thyroïde, la parathyroïde et les glandes surrénales) pouvant affecter l'activité de ces glandes. Les signes et

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- symptômes d'un dysfonctionnement de ces glandes peuvent inclure fatigue (fatigue extrême), variation de poids ou maux de tête, diminution des taux sanguins de calcium et troubles visuels.
- ✓ **Diabète** (symptômes incluant soit excessive, augmentation accrue de la quantité des urines, augmentation de l'appétit avec perte de poids, sensation de fatigue, de somnolence, de faiblesse, de déprime, d'irritabilité et de malaise général) ou **acidocétose diabétique** (production d'acid dans le sang due au diabète).
 - ✓ **Inflammation de la peau** pouvant mener à une réaction sévère de la peau (connue comme une nécrolyse épidermique toxique et un syndrome de Stevens-Johnson). Les signes et symptômes d'une réaction sévère de la peau peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons et une desquamation de la peau (pouvant être fatale).
 - ✓ **Inflammation des muscles** telle qu'une myocardite (inflammation du muscle cardiaque), une myosite (inflammation des muscles) et une rhabdomyolyse (raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire). Les signes et les symptômes peuvent inclure une douleur musculaire, une raideur musculaire, une faiblesse musculaire, une douleur thoracique, ou une fatigue importante.
 - ✓ **Un rejet de greffe d'organe solide**
 - ✓ **Une réaction du greffon contre l'hôte**
 - ✓ **Lymphohistiocytose hémophagocytaire.** Une maladie rare au cours de laquelle notre système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules combattant les infections, appelée histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales et des problèmes cardiaque
 - ✓ **Inflammation des intestins (colite)** susceptible de se compliquer en saignements ou perforation intestinale. Les signes et symptômes de colite peuvent inclure : diarrhée (des selles liquides, souples ou molles), accélération du transit intestinal (nombre d'émissions de selles augmenté par rapport à d'habitude), sang dans les selles ou assombrissement significatif de la couleur des selles, douleurs ou sensibilité dans la région de l'estomac.
 - ✓ **Inflammation du système nerveux** pouvant provoquer une paralysie. Les symptômes d'une atteinte nerveuse peuvent inclure : faiblesse musculaire, engourdissement ou fourmillement dans vos mains ou vos pieds, perte de conscience ou difficulté à se réveiller.
 - ✓ **Inflammation oculaire.** Les signes et symptômes peuvent inclure : rougeur des yeux, douleur oculaire, problèmes de vision, vision floue ou perte temporaire de la vue.

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus, apparaît ou s'aggrave, ou si vous présenter n'importe quel autre symptôme. **N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes.** Votre médecin peut:

- Vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir l'apparition de complications et réduire vos symptômes ;
- Suspendre la prochaine dose de nivolumab et/ou ipilimumab
- Ou arrêter complètement votre traitement par le nivolumab seul
- Ou arrêter votre traitement pas le nivolumab en association à l'ipilimumab,, ou rien que complètement arrêter le traitement par ipilimumab et continuer le nivolumab seul

Veillez noter que l'apparition, de ces signes et symptômes est parfois retardée, pouvant survenir des semaines à des mois après l'administration de votre dernière dose.

Inflammation pulmonaire (pneumonite) : Il est possible que le nivolumab puisse provoquer une inflammation des tissus pulmonaires. Cet effet indésirable a été peu fréquemment signalé chez des patients traités par nivolumab. Bien que de nombreux patients présentant des anomalies à la radiographie ou à la TDM n'aient pas développé de symptômes, certains patients ont développé des symptômes d'intensité légère à sévère et, dans de rares cas, l'inflammation pulmonaire a entraîné le décès. Les signes et symptômes d'une inflammation pulmonaire sont notamment des difficultés respiratoires, une respiration douloureuse ou gênante, une douleur thoracique, de la toux, un essoufflement, une fréquence respiratoire élevée, de la fièvre, un faible taux d'oxygène dans le sang ou de la fatigue.

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

Votre médecin et le personnel infirmier du programme vous surveilleront de près pour déceler tout changement dans vos aptitudes respiratoires et tout autre signe ou symptôme susceptible d'indiquer que vous développez ce type d'inflammation pulmonaire. Ils réaliseront des examens réguliers, notamment des examens physiques, la mesure des taux d'oxygène au moyen d'un examen non invasif (à savoir l'oxymétrie de pouls), des analyses sanguines et des radiographies et/ou des scans thoraciques.

Veillez informer IMMÉDIATEMENT votre médecin ou le personnel infirmier du programme si vous présentez l'un des effets suivants :

- tout essoufflement nouveau ou accru ;
- toute douleur de poitrine nouvelle ou accrue ;
- toute douleur/difficulté nouvelle ou accrue lorsque vous respirez ;
- toute toux nouvelle ou qui augmente ou tout changement important dans votre type de toux, par exemple toute mucosité ou sang nouveau ou plus important dans votre toux ;
- tout changement de la quantité d'oxygène dont vous avez besoin ;
- toute fièvre, fatigue ou tout autre symptôme qui survient au même moment que les changements dans votre respiration ou d'autres symptômes au niveau des poumons.

Prévenez votre médecin ou votre infirmière avant de prendre nivolumab en association à l'ipilimumab :

- si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules) ;
- si vous avez un **mélanome de l'œil** ;
- si vous avez précédemment reçu de l'ipilimumab, un autre médicament pour le traitement du mélanome, et présenté des **effets indésirables graves** dus à ce médicament ;
- s'il vous a été dit que votre **cancer s'est propagé dans votre cerveau** ;
- si vous avez des **antécédents d'inflammation des poumons** ;
- si vous avez pris des médicaments pour **supprimer l'activité de votre système immunitaire** si vous avez ou avez déjà eu une **infection hépatique virale chronique**, y compris l'hépatite B (VHB) et l'hépatite C (VHC) ;
- si vous êtes porteur du **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** ou si vous êtes atteint du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- si vous avez présenté un effet indésirable cutané sévère lors d'un traitement antérieur du cancer

Modifications des résultats des examens biologiques

Le nivolumab seul ou en association peut provoquer des modifications des résultats des examens biologiques effectués par votre médecin, dont :

- Anomalies des paramètres de la fonction hépatique (augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans votre sang : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, ou phosphatase alcaline ; augmentation du taux sanguin de la bilirubine (un produit de dégradation))
- Anomalies des paramètres de la fonction rénale (augmentation du taux de créatinine dans votre sang)
- Taux de sucre élevés (hyperglycémie) ou faibles (hypoglycémie) dans le sang
- Diminution du nombre des globules rouges (transportant l'oxygène), des globules blancs (importants pour combattre les infections) ou des plaquettes (cellules aidant à la coagulation du sang)
- Augmentation du taux de l'enzyme qui dégrade les graisses, et des enzymes qui dégradent l'amidon
- Augmentation ou diminution de la quantité de calcium ou de potassium
- Augmentation ou diminution des taux sanguins de magnésium ou de sodium
- Perte de poids
- Augmentation de la quantité de thyroïdostimuline
- Augmentation des triglycérides dans le sang

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang

Si vous commencez à développer des symptômes, votre médecin vous demandera de revenir à la clinique pour des examens supplémentaires qui pourront comprendre un examen physique, la mesure des taux d'oxygène, des analyses de sang, des radiographies et/ou des scans thoraciques. Vous serez surveillé(e) pour détecter des changements de vos symptômes pulmonaires globaux et cette surveillance pourra nécessiter une hospitalisation.

Informez votre médecin du programme si vous prenez des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité de votre système immunitaire, tels les **corticostéroïdes**, avant de recevoir le nivolumab en association à l'ipilimumab, car ces médicaments peuvent influencer l'efficacité de nivolumab +/- ipilimumab. Pendant votre traitement par immunothérapie, votre médecin peut vous donner des corticostéroïdes pour traiter des effets secondaires éventuels. Ceci n'influencera pas l'efficacité des médicaments.

Un traitement prolongé par des médicaments qui suppriment l'inflammation, parfois nécessaire pour la prise en charge des effets secondaires du traitement par nivolumab +/- ipilimumab, peut diminuer la capacité du corps à lutter contre certaines infections (à savoir les infections opportunistes). Ces infections peuvent nécessiter un traitement au moyen d'antibiotiques ou de médicaments antifongiques, et elles peuvent entraîner le décès.

Autres effets secondaires

Les effets secondaires liés aux prises de sang ou à l'utilisation d'un cathéter intraveineux peuvent comprendre infection, bleu, rougeur, gêne ou saignement au niveau du point de ponction de l'aiguille.

Il peut y avoir d'autres risques ou effets secondaires, inconnus à ce jour.

Votre état pourrait ne pas s'améliorer voire s'aggraver pendant votre participation à ce programme.

Certains médicaments peuvent augmenter la sévérité de ces effets secondaires s'ils sont pris pendant le traitement. Demandez à votre médecin du programme une liste complète des médicaments non autorisés.

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)**8) Risques pour la reproduction, les enfants à naître et les enfants allaités****8A. Déclaration générale**

Vous ne pouvez pas être enceinte ou allaiter, et vous ne devez pas concevoir ou allaiter pendant que vous prenez les traitements du programme. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant qu'elles reçoivent le nivolumab seul ou en association à l'ipilimumab et ce jusqu'à 5 mois après la dernière dose de nivolumab +/- ipilimumab.

Vous devrez immédiatement contacter votre médecin si vous changez de méthode de contraception ou si vous commencez à prendre un médicament sur ordonnance ou d'autres médicaments (y compris des médicaments en vente libre et des compléments à base de plantes) non prescrits par votre médecin.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une ou plusieurs méthode(s) de contraception adéquate(s) afin d'éviter toute grossesse pendant la durée du traitement et jusqu'à 5 mois après leur dernière dose de médicament.

Les participants de sexe masculin qui sont sexuellement actifs avec une femme susceptible de tomber enceinte doivent utiliser une ou plusieurs méthode(s) de contraception adéquate(s) pour éviter la grossesse de leur partenaire pendant 7 mois après leur dernière dose de médicament.

8B. Risques imprévisibles

Si vous êtes ou tombez enceinte ou si vous allaitez pendant ce programme, votre participation pourrait engendrer des risques inconnus à ce jour pour vous-même, votre enfant à naître ou votre nourrisson.

8C. Résultats toxicologiques des études de laboratoire et des essais sur l'animal relatifs à la reproduction

Même si des études ont été menées en laboratoire ou chez l'animal afin d'identifier les risques éventuels, les résultats ne s'appliquent pas forcément à l'homme.

Aucune étude n'a été menée afin de déterminer si le nivolumab +/- ipilimumab endommage le matériel génétique (ADN). Comme le nivolumab et l'ipilimumab sont des anticorps, le risque de dommages pour l'ADN est considéré comme faible.

Aucune étude en laboratoire et sur l'animal n'a été menée pour déterminer si le nivolumab et l'ipilimumab peuvent provoquer le cancer.

Une étude menée sur le singe a été réalisée pour évaluer les effets du nivolumab sur la gestation. Les données préliminaires ont révélé une augmentation du nombre de fausses couches en fin de gestation ainsi que des décès parmi les prématurés. Ces données issues d'études menées sur des animaux suggèrent un risque potentiel pour la grossesse humaine en cas de traitement prolongé par nivolumab pendant la grossesse.

Ces résultats anormaux (par ex., une fausse couche chez le singe en fin de gestation) se sont produits à des doses 9 fois supérieures à la dose de nivolumab utilisée dans ce programme.

8D. Résultats sur la grossesse humaine

L'utilisation du nivolumab et de l'ipilimumab chez la femme enceinte n'a pas été officiellement étudiée dans les essais cliniques.

8E. Données avec des médicaments similaires appartenant à cette classe

Aucune donnée/information n'est disponible pour des médicaments similaires appartenant à cette classe et pouvant faire l'objet d'une évaluation dans d'autres essais cliniques.

8F. Méthodes contraceptive

Votre médecin traitant vous parlera des méthodes de contraception dont l'utilisation est autorisée pendant votre participation à ce programme. Toute méthode de contraception utilisée doit être hautement efficace, avec un taux d'échec inférieur à 1 % par an, et il faudra en parler avec votre médecin si elle a été entamée au cours de votre participation au programme.

Parmi les méthodes contraceptives acceptables, citons :

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- Un préservatif masculin (avec spermicide) et un diaphragme
- Un préservatif masculin (avec spermicide) et une cape cervicale
- Deux des méthodes suivantes, utilisées simultanément :
 - o Contraception hormonale (à l'exception des pilules à progestatif seul)
 - o Dispositif intra-utérin (DIU)
 - o Vasectomie – un minimum de 90 jours doit s'être écoulé depuis la date de l'intervention chirurgicale avec analyse de sperme documentant l'azoospermie (absence de spermatozoïdes)
 - o Ligature des trompes
 - o Méthodes de barrière (préservatifs masculins ou féminins avec spermicide, cape cervicale avec spermicide ou diaphragme avec spermicide)

8G. Exigences pour les tests de grossesse

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous passerez un test de grossesse dans les 24 heures qui précèdent votre première dose de médicament du programme.

8H. Survenue d'une grossesse ou grossesse suspectée

Si vous tombez enceinte, si vous pensez l'être, si vous n'avez pas eu vos règles ou si elles sont en retard, ou si vous constatez un changement dans votre cycle menstruel habituel (p. ex., règles plus abondantes ou saignements entre les cycles), vous devez immédiatement contacter votre médecin.

8I. Arrêt du programme

Si vous tombez enceinte pendant votre participation à ce programme, le médicament du programme sera immédiatement arrêté et vous serez orientée vers des soins obstétricaux. Le médecin en discutera avec vous et examinera les options de prise en charge adéquate complémentaire de votre cancer.

8J. Signalement de la grossesse

En cas de grossesse, votre grossesse et l'issue de la grossesse seront rapportées au promoteur du programme (Bristol Myers Squibb).

8K. Informations destinées aux hommes dont la partenaire est en âge de procréer

Vous devrez informer le médecin du programme si votre partenaire tombe enceinte alors que vous êtes inclus dans ce programme, et vous-même et votre partenaire serez invités à fournir des informations sur l'issue de la grossesse.

9) Bénéfices

Nivolumab en association à l'ipilimumab pourraient être un traitement efficace capable de retarder la croissance de votre cancer. Toutefois nous ne pouvons promettre aucun avantage, et la possibilité d'un avantage ne peut être prédite avec précision. Il n'y a aucune garantie que ces traitements améliorent votre cancer.

Le(s) médicament(s) de ce programme peuvent ou non mener à une amélioration de votre mésothéliome.

Traitement alternatif

Votre médecin peut vous fournir des informations détaillées concernant votre cancer et les avantages des autres traitements disponibles en Belgique. Nous vous encourageons à parler de vos possibilités de traitement avec votre médecin.

Les autres traitements de votre maladie qui sont disponibles comprennent :

- Suivre un traitement ou recevoir des soins adaptés à votre cancer sans participer à un programme
- Participer à une étude sur un médicament expérimental ;
- Ne pas suivre de traitement ;
- Recevoir des soins de confort, également appelés soins palliatifs. Ce type de soins permet de réduire la douleur, la fatigue, les problèmes d'appétit ainsi que d'autres

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

problèmes causés par le cancer. Ils ne traitent pas directement le cancer, mais visent à améliorer la façon dont vous vous sentez. Les soins de confort essaient de vous garder aussi actif et à l'aise que possible.

Discutez de vos choix avec votre médecin avant d'accepter ou de refuser de participer à ce programme.

10) Assurance/indemnisation en cas de préjudice

Aucune compensation financière en votre faveur n'est prévue en cas de préjudice lié au programme (par exemple, pour une perte de salaire ou une gêne). En signant le présent formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux.

11) Tout paiement au prorata

Aucune rémunération ne vous sera accordée pour votre participation à ce programme.

12) Toute dépense prévue

Vous n'aurez rien à payer pour participer à ce programme. Les médicaments du programme, nivolumab et ipilimumab vous seront fournis gratuitement.

13) Participation volontaire / arrêt du traitement ou retrait du consentement

Votre participation à ce programme est entièrement volontaire. C'est à vous de décider si vous souhaitez participer ou non. Même si vous décidez de participer, vous êtes libre d'arrêter le traitement ou de retirer votre consentement du programme à tout moment sans donner de raison. Cela n'a aucune incidence sur vos soins médicaux futurs.

14) Société qui finance ce programme

La société pharmaceutique qui finance ce programme (le promoteur) est Bristol Myers Squibb (BMS). Votre médecin ou l'hôpital ne sera/seront pas payé(s) pour vous avoir inclus dans ce programme.

15) Confidentialité, collecte et utilisation des données du programme

15A. Collecte des données du programme

Le nouveau **Règlement Général relatif à la Protection des Données (RGPD)** de l'UE 2016/679, en vigueur depuis le 25 mai 2018, impose des exigences additionnelles sur les modalités d'utilisation de vos données à caractère personnel par les entreprises ou les organisations. L'une de ces exigences impose au responsable du traitement de vous transmettre les informations ci-dessous.

Collecte des données du programme

Comme il est déjà indiqué dans le formulaire de consentement éclairé, des données à caractère personnel vous appartenant sont collectées dans le cadre du programme auquel vous participez. Nous, Bristol-Myers-Squibb, sommes responsables du traitement correct de vos données et de l'obligation d'information qui va de pair. C'est pourquoi, nous aimerions encore une fois attirer votre attention sur le fait qu'outre des données à caractère personnel ordinaires, telles que les données relatives à votre âge ou à votre sexe, nous collectons également des « catégories particulières » de données à caractère personnel. Il s'agit par exemple de :

- votre origine ethnique ;
- votre état de santé et vos pathologies, y compris vos antécédents médicaux ;
- vos traitements et votre réaction aux traitements ;

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- vos échantillons biologiques, comme les prélèvements sanguins, les tissus, ainsi que les résultats de leur analyse ;
- votre imagerie médicale, ex. scan, radiographies, ainsi que les résultats de leur évaluation.

15B. Confidentialité des données du programme et données codées

Aux fins de votre participation à ce programme et de la protection de votre identité, votre médecin du programme vous attribuera un code unique tel qu'une série de chiffres et/ou de lettres. Votre médecin du programme consignera les données du programme collectées à votre sujet dans un cahier d'observation où il est fait recours au code qui vous a été attribué, et non pas à votre nom. Vos données sont protégées en les rendant anonymes.

Les données consignées avec votre code attribué à la place de votre nom sont appelées « **données codées** ». Les données codées seront saisies dans la base de données informatique du programme. Votre médecin du programme conservera une liste confidentielle faisant le lien entre votre nom et votre code. Seules les personnes disposant d'une autorisation spéciale auront accès à cette liste. Les façons dont les données codées peuvent être utilisées et partagées sont décrites ci-dessous dans la rubrique 15C.

Certaines données du programme vous identifieront (comme les dossiers médicaux). Les façons dont les données peuvent être utilisées et partagées sont décrites ci-dessous dans la rubrique 15D.

15C. Recueil, utilisation et partage des données codéesRecueil

Le recueil et l'utilisation de vos informations sont basés sur votre consentement écrit, et les lois et réglementations applicables qui concernent, par exemple, la sécurité des patients. Les informations permettant de vous identifier, telles que votre nom, seront remplacées par un code unique et seul votre médecin du programme sera en mesure de relier ce code à vous-même et à vos dossiers cliniques. Nous appelons ces informations codées, les données du programme. Vos informations sont codées pour protéger votre vie privée. Votre nom et les informations permettant de vous identifier resteront au centre du programme et demeureront confidentielles en tout temps.

Partage

Vos données codées peuvent être partagées et utilisées par les personnes suivantes :

- le médecin et le personnel du programme
- le promoteur du programme, ses partenaires de recherche actuels ou futurs, ses collaborateurs, ses cessionnaires ou représentants et leurs filiales, agents et employés
- d'autres personnes et sociétés qui analysent ou se servent de vos informations en lien avec ces activités de recherche, notamment les laboratoires et les centres du programme (dans le cas où vous seriez transféré(e) à un autre centre du programme)
- les autorités de santé
- les comités d'examen de l'établissement (CEE)
- d'autres personnes comme l'exige la législation

Bien entendu, nous ne pouvons utiliser vos données personnelles qu'à des fins telles que décrites dans le formulaire de consentement éclairé que vous avez signé au début du programme auquel vous participez.

Vos données codées seront donc utilisées aux fins de ce programme et peuvent également être :

- utilisées pour d'autres recherches actuelles ou futures impliquant le ou les mêmes médicaments, le ou les mêmes pathologies ou pathologies associées ou pour d'autres recherches pertinentes sur la santé ;

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- transférées à des personnes ou sociétés situées hors du pays ou de la région où vous résidez. Toutefois, tous les accès aux données codées seront contrôlés conformément aux lois et réglementations en vigueur. Cela peut comprendre les accords écrits exigeant que les données soient gardées confidentielles et conservées en toute sécurité et soient utilisées uniquement aux fins autorisées par ce formulaire de consentement ou par les lois ou réglementations en vigueur.
- utilisées dans des publications au sujet de ce programme en restant toutefois codées. Votre identité ne sera en aucun cas divulguée dans un quelconque recueil, rapport de programme ou publication
- Il est possible que vos **données soient consultées** par des personnes résidant dans des pays qui n'utilisent pas les mêmes normes que l'UE sur le plan légal de protection des données. Dans ce cas, nous nous engageons à faire respecter les conditions de la législation européenne et belge en matière de protection de la vie privée.

Conservation

De plus, nous aimerions également vous informer de la **conservation**² des données qui ont été collectées en tant qu'élément constitutif du programme pendant au moins 20 ans, ou 30 ans si ces données font également partie de votre dossier médical, et ce, conformément à la législation en la matière.

Vos droits sur vos données du programme

Selon le RGPD, vous disposez d'un certain nombre de droits concernant le traitement de vos données. Si vous avez d'autres questions à ce sujet, vous pouvez prendre contact avec votre **médecin du programme**.

Vous avez le droit d'accéder à vos données du programme et de demander la correction de toute erreur. Dans certaines circonstances, vous avez aussi le droit de refuser que vos données du programme soient traitées, de demander la suppression de vos données du programme, la restriction de certaines utilisations de celles-ci ou de demander qu'une copie de vos données du programme vous soit remise. Cependant, pour garantir une évaluation correcte du programme, il se pourrait que vous ne puissiez faire valoir certains de ces droits seulement après la fin du programme.

Vous pouvez retirer votre consentement à tout moment en contactant votre médecin du programme. Si vous retirez votre consentement, vous ne pourrez plus participer à ce programme. Aucune nouvelle donnée du programme ne pourra être recueillie, mais les données du programme ayant déjà été recueillies continueront à être utilisées et traitées. Si vous arrêtez de participer au programme toutes les données du programme compilées jusqu'alors seront utilisées dans le programme. Aucune donnée de programme supplémentaire ne sera compilée, sauf pour des activités de suivi.

Vous pouvez en discuter plus en détail avec votre médecin du programme, qui sera votre principal contact en ce qui concerne vos droits; vous pouvez également contacter le délégué à la protection des données de l'établissement du médecin du programme. Voici ses coordonnées : [nom et coordonnées du médecin traitant].

Si vous estimez que vos données sont utilisées en violation des lois relatives à la protection des données en vigueur, vous avez le droit d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de supervision du respect de la vie privée dans votre pays.

16) Questions/information/plaintes

Si vous ou votre ou vos représentants avez des questions relatives à ce programme ou en cas de préjudices en lien avec ce programme, vous devez contacter votre médecin du programme au numéro de téléphone indiqué en première page de ce formulaire.

² La législation actuelle impose la conservation des données à caractère personnel qui font partie de cette étude pendant 20 ans (et – le cas échéant – le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments prolonge ce délai de conservation à 25 ans). Dans le cas d'un médicament de thérapie innovante utilisant du matériel corporel humain, cette durée sera de minimum 30 ans et de maximum 50 ans en accord avec la loi belge du 19 décembre 2008 sur l'utilisation du matériel corporel humain et les arrêtés royaux d'application.

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

Si vous avez besoin de soins d'urgence ou que vous êtes hospitalisé(e), veuillez informer le médecin traitant que vous êtes sous traitement par un traitement de programme.

Si de nouvelles informations deviennent disponibles au cours de ce programme, pouvant affecter votre volonté de participer, vous en serez tenu(e) informé(e).

Enfin, vous avez également le **droit d'introduire une plainte** concernant le mode de traitement de vos données. Cette plainte peut être introduite auprès de l'autorité belge de contrôle chargée de veiller au respect de la législation sur la protection des données :

Autorité de protection des données (APD)
Rue de la Presse 35,
1000 Bruxelles
Tél. +32 2 274 48 00
e-mail : contact@apd-gba.be
Site web : www.autoriteprotectiondonnees.be

17) SIGNATURE

- J'ai lu et compris les informations présentées dans ce formulaire de consentement éclairé. J'ai reçu des explications concernant l'objectif, la durée, et les bénéfices et risques possibles du programme et j'ai eu l'occasion de poser des questions et elles ont toutes reçu une réponse.
- Je comprends que ma participation au programme est volontaire et que je suis libre de me retirer à tout moment sans avoir à me justifier, et sans que mes soins médicaux et mes droits légaux n'en soient affectés.
- J'autorise l'utilisation, le stockage et la conservation de mes données personnelles aux fins du programme décrite dans ce document
- Je confirme avoir reçu une carte d'alerte OPDIVO (nivolumab) avec les coordonnées du médecin du programme. J'aurai en permanence cette carte sur moi.
- Je recevrai un exemplaire signé et daté de ce formulaire de consentement éclairé.
- Cochez une seule case :
 - J'accepte que le médecin du programme puisse informer mon médecin traitant que je participe à ce programme.
 - Je ne souhaite pas que le médecin du programme puisse informer mon médecin traitant que je participe à ce programme.
- **J'ACCEPTÉ LIBREMENT DE PARTICIPER A CE PROGRAMME**

A signer simultanément (c'est à dire le même jour) par toutes les parties:

| | | |
|---|----------------------------------|-----------|
| Nom du patient en caractères d'imprimerie | Date (à indiquer par le patient) | Signature |
| Nom de la personne <u>obtenant le consentement</u> en caractères d'imprimerie | Date | Signature |

Distribution: original pour le médecin du programme, copie signée pour le patient.

Si le patient/participant (ou, le cas échéant, le représentant légalement autorisé) n'est pas capable de lire, la signature d'un témoin impartial est alors nécessaire.

CA209-MNP-2L MESO FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

Les informations contenues dans le présent document de consentement éclairé ont été lues au participant au programme ou à son représentant légal acceptable. Je pense que le participant a compris ce qui lui a été lu et expliqué, et qu'il consent librement à participer à ce programme. Le patient ou son représentant a signé ou a apposé sa marque sur la ligne de signature ci-dessus.

 Nom du témoin impartial

 Date
(que le témoin écrira)

 Signature

Dans les cas où il n'est pas possible d'obtenir le consentement d'un sujet adulte (par ex. Situations d'urgence, démence), la signature d'un représentant légalement autorisé est nécessaire:

 Nom du représentant légal du patient

 Date
(que le représentant
légalement autorisé écrira)

 Signature

 Indiquer la relation avec le patient

Le médecin ou la personne qui a mené la discussion de consentement éclairé:

- Je confirme avoir personnellement expliqué la nature, l'objectif et la durée du programme au sujet mentionné ci-dessus.

 Nom

 Signature

 Date
(doit être la même date)

A tout moment, un individu privé de ses capacités peut refuser explicitement de participer au programme ou demander à être retiré. Le médecin du programme doit respecter la demande.

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

| | |
|--|--|
| Protocolnummer: | CA209-MNP-2L MESO |
| Centrumnummer (indien van toepassing): | |
| Titel programma: | Medisch NoodProgramma met nivolumab in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van een volwassen patiënt met inoperabel kwaadaardig pleuraal mesothelioom die progressie vertoont na ten minste één behandelingslijn, waaronder een op platina gebaseerde doublet chemotherapie. |
| Taal: | Nederlands |

Identificatie programma-arts

Volledige naam programma-arts: _____

Adres: _____

Telefoonnummer of andere contactgegevens: _____

1) Deelname

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een medisch noodprogramma. Uw geschiktheid voor deelname aan dit programma wordt beslist op basis van specifieke geschiktheidscriteria. Voordat u aan dit programma kunt deelnemen, is het belangrijk dat u begrijpt wat dit programma inhoudt. Gelieve deze informatie aandachtig te lezen en alle vragen te stellen die u hebt. Een onafhankelijke ethische commissie heeft het voorgestelde verloop van dit programma beoordeeld en een gunstig advies verleend.

2) Doel van het programma

Het doel van dit programma is om patiënten met kwaadaardig pleuraal mesothelioom toegang te geven tot een behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab.

Nivolumab is een antilichaam (een soort menselijk eiwit) dat het immuunsysteem van het lichaam kan doen werken tegen tumorcellen. Nivolumab (OPDIVO®) is momenteel goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor het behandelen van tien verschillende vormen van kanker..

Ipilimumab is een eiwit dat uw afweersysteem helpt kankercellen aan te vallen en te vernietigen door uw afweercellen. Ipilimumab (YERVOY®) is goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van melanoom (een soort huidkanker) in een gevorderd stadium.

Nivolumab (OPDIVO®) in combinatie met ipilimumab (YERVOY®) is goedgekeurd door het EMA voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom (een vorm van huidkanker), gevorderd niercelcarcinoom (gevorderde nierkanker), colorectale kanker en kwaadaardig pleuraal mesothelioom. Nivolumab (OPDIVO®) in combinatie met ipilimumab (YERVOY®) en 2 cycli chemotherapie is goedgekeurd door het EMA voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (soort longkanker).

Nivolumab in combinatie met ipilimumab is op dit ogenblik niet goedgekeurd door het EMA voor de behandeling van kwaadaardig pleuraal mesothelioom in tweede of latere behandelingslijn. Een fase 2 studie, de IFCT-1501 MAPS2, heeft desalniettemin zijn primair objectief behaald met een ziektebestrijdingssnelheid van 50% van de patiënten behandeld met de combinatie nivolumab en ipilimumab¹.

¹ Referentie : Scherpereel A. et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. The Lancet, 2019

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)**3) Geschat aantal deelnemers en de verwachte duur van uw deelname aan het programma**

Het aantal patiënten in dit programma zal variëren. Het aantal patiënten dat in dit programma wordt ingeschreven, zal afhankelijk zijn van het aantal aanvragen dat Bristol Myers Squibb ontvangt en afhankelijk zijn van de duur van het programma. Naar schatting zou het gaan om een 80-tal patiënten per jaar.

Het programma zal geopend zijn van zodra het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) het heeft goedgekeurd. Gedurende 12 maanden zal het programma open zijn voor inclusie.

Ook al voldoet u misschien aan alle criteria voor deelname, is het mogelijk dat u niet in dit programma wordt opgenomen.

Indien u wordt ingeschreven, zal de duur van uw deelname naar verwachting ongeveer 24 maanden duren, maar dit zal afhankelijk zijn van uw respons op de behandeling. Na het voltooiën van alle onderzoeksbehandelingen of nadat u van behandeling teruggetrokken bent, zal men u vragen door te gaan met opvolgingsbezoeken om te controleren op bijwerkingen of mogelijke voordelen die u kan ervaren door de behandeling. U vindt meer informatie over de opvolgingsperiode van dit programma in rubriek 5 van deze geïnformeerde toestemming. Het kan ook nodig zijn om tijdens de opvolging bijkomende informatie over uw gezondheidstoestand te verzamelen, om de veiligheid van het geneesmiddel verder te evalueren. Dit wordt ook onderstaand beschreven.

Bristol-Myers Squibb kan op elk moment beslissen om het programma te beëindigen en geen nieuwe patiënten meer te includeren. Echter, de patiënten die reeds aan het programma deelnemen en de behandeling krijgen, zullen hun behandeling met nivolumab en ipilimumab kunnen verderzetten zoals voorzien.

4) Programmabehandelingen

U zult nivolumab in combinatie met ipilimumab toegediend krijgen. Nivolumab en ipilimumab worden toegediend via een infuus. Dit betekent dat men de geneesmiddelen zal geven via een naald die wordt ingebracht in een ader. De infusie van nivolumab neemt gewoonlijk ongeveer 30 minuten in beslag. De infusie van ipilimumab neemt gewoonlijk ongeveer 30 minuten in beslag. Men zal een infusiepomp gebruiken om ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel over de juiste tijdsperiode wordt toegediend.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab:

Nivolumab zal toegediend worden aan de dosis van 3 mg/kg (lichaamsgewicht) om de twee weken. Ipilimumab zal toegediend worden aan de dosis van 1 mg/kg (lichaamsgewicht) om de zes weken.

De dagen waar zowel nivolumab als ipilimumab toegediend worden, zal nivolumab als eerste toegediend worden, dit neemt gewoonlijk ongeveer 30 minuten in beslag. Nadien wordt ipilimumab aan de dosis van 1 mg/kg toegediend via een infuus gedurende ongeveer 30 minuten.

Er zal een pomp gebruikt worden om ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid medicatie wordt toegediend.

U zult op dag 1 uw eerste dosis nivolumab- en ipilimumab-oplossing krijgen. Afhankelijk van uw reactie op het geneesmiddel, kunt u bijkomende dosissen krijgen. De maximale duur van de behandeling is twee jaar.

5) Programmaprocedures

Het programma bestaat uit twee periodes: screening en behandeling.

Screeningsperiode

Het doel van de screeningsperiode is na te gaan of u geschikt bent voor deelname aan dit programma. Tijdens de screeningsperiode krijgt u de vraag om dit geïnformeerde toestemmingsformulier te lezen en te ondertekenen. Als proefpersoon hebt u het recht op een volledige uitleg van het programma. U kunt vragen dat uw programma-arts uitleg verschaft over de delen van dit geïnformeerde toestemmingsformulier die u niet begrijpt of ze met u doorneemt.

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Uw programma-arts beslist welke testen en procedures zullen worden uitgevoerd om te bepalen of u in aanmerking komt voor deelname aan dit programma. Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen (woman of child bearing potential, WOCBP) zal er een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen. Indien u op basis van de resultaten van de screeningsonderzoeken en –procedures geschikt blijkt voor deelname aan het programma, start u met de behandeling.

Behandelingsperiode voor nivolumab in combinatie met ipilimumab

Nivolumab zal toegediend worden aan de dosis van 3 mg/kg om de twee weken. Ipilimumab zal toegediend worden aan de dosis van 1 mg/kg om de zes weken. Door aan dit programma deel te nemen zult u dus in principe 3mg/kg nivolumab om de twee weken toegediend krijgen en 1 mg/kg ipilimumab om de zes weken, dit zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet meer getolereerd zou worden of een maximum van 2 jaar.

Als u veranderingen in uw lichaam, of nieuwe of ergere bijwerkingen ervaart tijdens of na het infuus, moet u onmiddellijk de programma-arts, -verpleegkundige of het programmateam waarschuwen.

Tijdens de behandelingsperiode krijgt u bij elk bezoek waarbij u programmamedicatie krijgt, vragen over uw aandoening, waaronder:

- Welke geneesmiddelen u hebt genomen of de geneesmiddelen die u momenteel neemt, waaronder kruidensupplementen en vrij verkrijgbare geneesmiddelen.
- Welke bijwerkingen u hebt ondervonden. Tijdens uw bezoeken aan het ziekenhuis moet u de ontwikkeling van alle nieuwe of verslechterende medische problemen (sedert uw laatste bezoek) aan uw arts of aan iemand anders van het programmateam dat u verzorgt, melden.

Tijdens elk bezoek waarbij u de programmamedicatie krijgt, zult u een kort lichamelijk onderzoek ondergaan, evenals bloedtests en een beoordeling van eventuele bijwerkingen die u hebt. Procedures kunnen worden uitgevoerd en stalen kunnen worden afgenomen volgens de standaardzorg en de ervaring van uw arts.

Het is mogelijk dat de programmabehandeling wordt stopgezet op basis van de evaluatie van uw ziekte of als u bijwerkingen hebt waardoor u de behandeling niet kunt verdragen. Op basis van uw gesprekken met uw arts kan uw deelname om andere redenen worden stopgezet, bijvoorbeeld omdat u beslist dat u de behandeling wilt stopzetten.

6) Uw verantwoordelijkheden

Als u deelneemt aan dit programma, wordt van u verwacht dat:

- U zich aan alle geplande afspraken voor het programma houdt en alle instructies opvolgt die u krijgt van uw programma-arts en het programmateam.
- U beschrijft hoe u zich voelt en mogelijke bijwerkingen bespreekt.
- U uw arts op de hoogte brengt van alle medicatie die u neemt, waaronder medicatie op voorschrift, kruidensupplementen en vrij verkrijgbare geneesmiddelen.
- U alle medicatie (op voorschrift of vrij verkrijgbaar) die u wilt beginnen nemen met uw arts bespreekt voordat u deze begint te nemen.
- U uw arts op de hoogte brengt van alle veranderingen in uw gezondheid.
- Sommige geneesmiddelen mogen niet genomen worden terwijl u aan dit programma deelneemt. Uw arts zal u uitleg geven over deze geneesmiddelen. Indien u een behandeling nodig hebt met geneesmiddelen die tijdens uw deelname aan dit programma niet toegestaan zijn, moet u uw arts inlichten. U krijgt geen verbod om geneesmiddelen in te nemen die nodig zijn om een eventuele ziekte te behandelen. Het is echter wel mogelijk dat u dan de behandeling met het programmageneesmiddel zult moeten stopzetten. De reden hiervoor is uw veiligheid, aangezien sommige geneesmiddelen misschien niet goed zullen werken met het programmageneesmiddel en u lichamelijke problemen zou kunnen krijgen.

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- U uw arts op de hoogte brengt van alle medische behandelingen die gepland zijn tijdens het programma (zoals electieve chirurgie of bestraling).

7) Risico's / mogelijke bijwerkingen op het geneesmiddel

Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms ook levensbedreigend kunnen zijn. Overlijden naar aanleiding van deze behandeling en zijn bijwerkingen, is mogelijk. Er kunnen bijkomende, ongekende risico's zijn.

Indien u ernstige bijwerkingen ervaart die met het programmageneesmiddel te maken hebben, kan uw arts medicatie voorschrijven om de bijwerking(en) te behandelen, kan de verdere behandeling uitgesteld worden of kan de behandeling permanent stopgezet worden. Alle belangrijke nieuwe bevindingen die in de loop van het programma ontwikkeld worden en die verband kunnen houden met uw bereidheid om deel te blijven nemen, zullen aan u bekend gemaakt worden.

Nivolumab alleen, of in combinatie met ipilimumab kan één of meer van de onderstaande bijwerkingen veroorzaken. **Wees alert voor belangrijke symptomen van ontstekingen. Nivolumab en ipilimumab werken in op uw immuunsysteem en kunnen in delen van uw lichaam ontstekingen veroorzaken.**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met alleen nivolumab:**Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)**

- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), braken, misselijkheid, constipatie, buikpijn
- Huiduitslag, soms met blaren, jeuk
- Zich moe of zwak voelen, koorts, oedeem (zwellings)
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Kortademigheid (dyspneu), hoest
- Pijn in de spieren, botten (pijn aan het skeletspierstelsel) en gewrichten (artralgie)

Vaak (kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen)

- Ernstige longinfectie (pneumonie), bronchitis
- Allergische reactie, reacties die gerelateerd zijn aan de infusie van het geneesmiddel, waaronder levensbedreigende allergische reactie
- Te traag werkende schildklier (wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken), te snel werkende schildklier (wat snelle hartslag, transpiratie, gewichtsverlies veroorzaken), zwelling van de schildklier
- Ontsteking van de zenuwen (wat een doof gevoel, zwakte, tinteling of een brandende pijn van de armen en benen veroorzaakt), duizeligheid
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Ontsteking van de longen (pneumonitis, gekenmerkt door hoesten en ademhalingsproblemen), vocht rond de longen
- Ontsteking van de darmen (colitis), zweren in de mond en koortsblaasjes (stomatitis), droge mond
- Huidkleurverandering in plekken (vitiligo), droge huid, roodheid van de huid, ongewone haaruitval of dunner wordend haar
- Ontsteking van de gewrichten (artritis)
- Pijn, pijn op de borst
- Wazig zien, droge ogen
- Uitdroging (dehydratie)
- Snelle hartslag
- Nierfalen (waaronder plotseling verlies van nierfunctie)

Soms (kunnen optreden bij 1 op de 100 mensen)

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- Toename van sommige witte bloedcellen
- Verminderde uitscheiding van hormonen die gemaakt worden door de bijnieren (klieren die zich boven de nieren bevinden), verminderde functie (hypopituitarisme) of ontsteking van de hypofyse (hypofysitis) die zich onderaan de hersenen bevindt, diabetes
- Verhoogde zuurspiegels in het bloed
- Beschadiging van de zenuwen, wat leidt tot gevoelloosheid en zwakte (polyneuropathie), een door het lichaam zelf opgewekte ontsteking van de zenuwen wat kan leiden tot gevoelloosheid, zwakte, tintelen of brandende pijn (auto immuun neuropathie)
- Ontsteking van het oog (wat kan leiden tot pijn en roodheid)
- Ontsteking van het vlies om het hart en ophoping van vocht rond het hart (pericardiale aandoeningen), afwijkende hartslag, veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag
- Vocht in de longen
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), ontsteking van de maag (gastritis)
- Ontsteking van de lever (hepatitis), verstopping van de galwegen
- Huidziekte met verdikte schijven rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis), huidaandoening van het gezicht waarbij de neus en wangen abnormaal rood zijn (rosacea), netelroos (jeukende uitslag met bultjes), ernstige aandoening van de huid die leidt tot rode, vaak jeukende plekjes die lijken op de uitslag bij mazelen en die start bij de ledematen en soms op het gezicht en de rest van het lichaam (erythema multiforme)
- Ontsteking van de spieren wat zorgt voor pijn of stijfheid (polymyalgie reumatica)
- Ontsteking van de nier
- Langdurende ziektes waarbij ontstekingscellen zich ophopen in verschillende organen en weefsels, meestal in de longen (sarcoïdose)

Zelden (kunnen optreden bij 1 op de 1000 mensen)

- Een ziekte die ontsteking of vergroting van een lymfeklier veroorzaakt (lymfadenitis/ziekte van Kikuchi)
- Zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose)
- Een tijdelijke ontsteking van de zenuwen, wat leidt tot pijn, zwakte en verlamming van de ledematen (Guillain Barré syndroom), verlies van de beschermende omhulling rond de zenuwen (demyelinatie), een aandoening waarbij de spieren zwak en snel vermoeid raken (myastheen syndroom)
- Ontsteking van de hersenen
- Een tijdelijke en omkeerbare, niet infectieuze ontsteking van de beschermende membranen (vliezen) die om de hersenen en ruggenmerg zitten (aseptische meningitis)
- Verminderde functie van de bijschildklier
- Ontsteking van de hartspier
- Ontstekingsziekte van de bloedvaten
- Zweren in de dunne darm
- Ernstig loslaten van de huid met mogelijk dodelijke afloop (toxische epidermale necrolyse of Stevens Johnson syndroom)
- Ziekte waarbij het immuunsysteem de klieren aanvalt die vocht, zoals tranen en speeksel, aanmaken voor het lichaam (Sjögrens syndroom), pijnlijke spieren, gevoelige spieren of zwakte, niet veroorzaakt door inspanning (myopathie), ontsteking van de spieren (myositis), stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen (rbdomyolyse)
- Blaasontsteking. Tekenen en symptomen kunnen zijn: vaak plassen en/of pijnlijke urinelozing, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met een onbekende frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):

- Afstoting van een orgaantransplantaat
- Een groep van metabolische complicaties die optreden na de kankerbehandeling, gekenmerkt door hoge niveaus van kalium en fosfaat in het bloed en een laag calciumniveau (tumorlysisyndroom)
- Een ontstekingsziekte (waarschijnlijk auto immuun van aard) die de ogen, huid en de membranen in de oren, hersenen en ruggenmerg aantast (Vogt Koyanagi Harada syndroom)
- Veranderingen die overal op de huid en/of rond de geslachtsdelen kunnen ontstaan en zorgen voor uitdrogen van de huid, dunner worden van de huid, jeuk en pijn (lichen sclerosus en andere lichen-aandoeningen)

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- Een aandoening waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten, die diverse symptomen kan veroorzaken (genaamd hemofagocytair lymfohistiocytose)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met nivolumab in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker (de frequentie en ernst van de bijwerkingen kunnen verschillen per combinatie van geneesmiddelen tegen kanker):

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Te weinig werkende schildklier (wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht), te snel werkende schildklier (wat kan leiden tot een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies), infecties van de bovenste luchtwegen
- Verminderde eetlust, veranderde smaak
- Ontsteking van de zenuwen (wat kan leiden tot voor gevoelloosheid, zwakte, een tintelend gevoel of brandende pijn in de armen en benen) hoofdpijn, duizeligheid
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Veranderd stemgeluid bij praten (dysfonie)
- Ademnood (dyspneu), hoesten
- Ontsteking van de darmen (colitis), diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), braken, verstopping (constipatie), braken, misselijkheid, buikpijn, zweren en koortsblaasjes in de mond (stomatitis)
- Huiduitslag, soms met blaren, jeuk, pijn aan de handen of voetzolen, uitslag of roodheid van de huid, droge huid, tintelend gevoel en gevoeligheid dat zich kan uitbreiden tot symmetrisch verdeelde roodheid, zwelling en pijn voornamelijk aan de onderkant van uw voet en de binnenkant van uw hand (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom)
- Pijn in de gewrichten (artralgie), pijn in de spieren en botten (skeletspierstelselpijn), spierspasmen
- Eiwit in de urine (waargenomen in test)
- Zich moe of zwak voelen, koorts, uw lichaam houdt te veel vocht vast (oedeem)

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Ernstige longinfectie (pneumonie), bronchitis, ontsteking van het oog (conjunctivitis)
 - Toename in sommige witte bloedcellen, afname in aantal neutrofielen met koorts
 - Allergische reactie, reacties gerelateerd aan de infusie van het geneesmiddel
 - Afname in de uitscheiding van hormonen die geproduceerd worden door de bijnieren (klieren die zich boven de nieren bevinden), verminderde functie (hypopituitarisme) of ontsteking (hypofysitis) van de hypofyse, die zich aan de basis van de hersenen bevindt, zwelling van de schildklier, diabetes
 - Dehydratie, lager gehalte albumine en fosfatase in het bloed
 - Gevoelloosheid, gevoel van zwakte en tinteling (parathesie), een aanhoudend geluid horen zonder dat er een geluid is (tinnitus)
 - Ontsteking van het oog (wat pijn en roodheid kan veroorzaken), troebel zicht, droge ogen
 - Snelle hartslag, afwijkend hartritme, ontsteking van de hartspier
 - Vorming van een bloedstolsel in een bloedvat (trombose)
 - Ontsteking van de longen (pneumonitis, wat zich kenmerkt door hoesten en moeite met ademen), vocht rond de longen, bloedpropjes, bloedneus
 - Ontsteking van de pancreas (pancreatitis), droge mond, ontsteking van de maag (gastritis), pijn in de mond, aambeien
 - Ontsteking van de lever
 - Plekken met veranderde huidskleur (waaronder vitiligo), roodheid van de huid, ongewoon haarverlies of dunner wordend haar, veranderingen in haarkleur, netelroos (jeukende huiduitslag)
 - Ontsteking van de gewrichten (artritis), spiezwakke, pijnlijke spieren
 - Nierfalen (waaronder plotseling verlies van nierfunctie)
- Pijn, pijn op de borst, koude rillingen

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Een tijdelijke en omkeerbare, niet infectieuze ontsteking van de beschermende membranen (vliesen) die om de hersenen en ruggenmerg zitten (aseptische meningitis)

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- Chronische ziektes geassocieerd met een stijging van ontstekingscellen in verschillende organen en weefsels, meestal in de longen (sarcoïdose)
- Verhoogde zuurspiegels in het bloed
- Zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose)
- Afname in de functie van de bijschildklier
- Een tijdelijke ontsteking van de zenuwen die pijn veroorzaakt en zwakte en verlamming van de ledematen (Guillain Barré syndroom); beschadiging van zenuwen die leidt tot gevoelloosheid en zwakte (polyneuropathie); ontsteking van de zenuwen; klapvoet (voetheffersparese); ontsteking van de zenuwen veroorzaakt doordat het lichaam zichzelf aanvalt, wat leidt tot gevoelloosheid, zwakte, tintelende of brandende pijn (auto immuun neuropathie), spierzwakte en vermoeidheid zonder atrofie (myasthenia gravis of syndroom)
- Ontsteking van de hersenen
- Veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag, langzaam hartritme
- Darmperforatie, ontsteking van de twaalfvingerige darm, branderig of pijnlijk gevoel in de tong (glossodynie)
- Huidziekte met verdikte plekken van rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis), ernstige huidaandoening die rode, vaak jeukende plekjes veroorzaakt die lijken op mazelen, en die start op de ledematen en soms in het gezicht en op de rest van het lichaam (erythema multiforme)
- Ernstig en mogelijk levensbedreigend vervellen van de huid (Stevens Johnsonsyndroom)
- Chronische ziekte van de gewrichten (spondyloarthropathie); ziekte waarbij het immuunsysteem de klieren aanvalt die vloeistof voor het lichaam aanmaken, zoals tranen en speeksel (Syndroom van Sjögren), gevoelige spieren of spierzwakte, niet veroorzaakt door inspanning (myopathie), ontsteking van de spieren (myositis), stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen (rabdomyolyse), ontsteking van de spieren die leidt tot pijn of stijfheid (polymyalgia rheumatica), botbeschadiging in de kaak, ongewone ruimte tussen twee lichaamsdelen, zoals een orgaan of bloedvat en een andere structuur (fistel)
- Ontsteking van de nier, blaasontsteking. Tekenen en symptomen kunnen zijn: vaak plassen en/of pijnlijke urinelozing, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik

Zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 mensen)

- Ernstig en mogelijk fataal loslaten van de huid (toxische epidermale necrolyse)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met onbekende frequentie (de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):

- Afstoting van een orgaantransplantaat
- Een groep van metabolische complicaties die optreden na de kankerbehandeling, gekenmerkt door hoge niveaus van kalium en fosfaat in het bloed en een laag calciumniveau (tumorlysisyndroom)
- Een ontstekingsziekte (waarschijnlijk auto-immuun van aard) die de ogen, huid en de membranen in de oren, hersenen en ruggenmerg aantast (Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom)
- Ontsteking van het vlies om het hart en ophoping van vocht rond het hart (pericardiale aandoeningen)
- Veranderingen die overal op de huid en/of rond de geslachtsdelen kunnen ontstaan en die kunnen zorgen voor op uitdrogen van de huid, dunner worden van de huid, jeuk en pijn (lichen sclerosus en andere lichen-aandoeningen)
- Een aandoening waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten, die diverse symptomen kan veroorzaken (genaamd hemofagocytair lymfocytose)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn ?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Nivolumab +/- ipilimumab kan het volgende veroorzaken:

- ✓ **Problemen met uw hart** zoals een verandering in het ritme of de snelheid van de hartslag of een afwijkend hartritme.
- ✓ **Problemen met uw longen**, zoals ademhalingsproblemen of hoesten. Dit kunnen verschijnselen zijn van ontsteking van de longen (pneumonitis of interstitiële longziekte).

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- ✓ **Diarree** (waterige, dunne of zachte ontlasting) of symptomen van **ontsteking van de darmen** (colitis), zoals buikpijn en slijm of bloed in de ontlasting.
- ✓ **Ontstekingen van de lever (hepatitis)**. Klachten en symptomen van hepatitis zijn bijvoorbeeld afwijkingen in leverfunctietests, geel worden van ogen of huid (geelzucht), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek of vermoeidheid.
- ✓ **Ontsteking of problemen met uw nieren**. Klachten en symptomen zijn bijvoorbeeld afwijkingen in nierfunctietesten of minder urine produceren.
- ✓ **Problemen met uw hormoonproducerende klieren** (waaronder de hypofyse, schildklier, bijschildklier en bijniere(n)), die invloed kunnen hebben op de werking van deze klieren. Signalen en symptomen dat deze klieren niet goed werken zijn onder meer vermoeidheid (extreme moeheid), gewichtsverandering of hoofdpijn, laag calciumgehalte in het bloed en zichtstoornissen.
- ✓ **Diabetes** (symptomen omvatten buitensporige dorst, toename in hoeveelheid urine, toename van eetlust met een vermindering van het gewicht, vermoeidheid, sufheid, zwak zijn, depressief zijn, snel geïrriteerd zijn en zich over het algemeen niet lekker voelen) of **diabetische ketoacidose** (zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes).
- ✓ **Ontsteking van de huid** die een ernstige huidreactie kan veroorzaken (toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnsonsyndroom). Klachten en symptomen van ernstige huidreactie zijn bijvoorbeeld uitslag, jeuk en loslaten van de huid (met mogelijk dodelijke afloop).
- ✓ **Ontsteking van de spieren** zoals myocarditis (ontsteking van de hartspier), myositis (ontsteking van de spieren) en rabdomyolyse (stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen). Klachten en symptomen zijn bijvoorbeeld spierpijn, stijfheid, zwakte, pijn op de borst of ernstige vermoeidheid.
- ✓ **Afstoting van een orgaantransplantaat**
- ✓ **Graft-versus-host-ziekte** (een afweerreactie waarbij de afweercellen van het transplantaat de cellen van de patiënt aanvallen).
- ✓ **Hemofagocyttaire lymfocytose**. Een zeldzame ziekte waarbij ons immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten. Symptomen zijn onder andere een vergrote lever en/of milt, huiduitslag, vergrote lymfeknopen, ademhalingsproblemen, snel bloeditstoringen krijgen, nierafwijkingen en hartproblemen
- ✓ **Ontsteking van de darmen (colitis)** die kan verergeren of overgaan in bloedingen of darmperforatie. Klachten en verschijnselen van colitis kunnen bestaan uit diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), een meer dan gebruikelijke toename van het aantal ontlasting(en), bloed in uw ontlasting of donkerkleurige ontlasting, pijn of een pijnlijk gevoel in uw maagstreek.
- ✓ **Ontsteking van de zenuwen** die kan leiden tot verlamming. Verschijnselen van zenuwproblemen kunnen bestaan uit spierzwakte, gevoelloosheid of een tintelend gevoel in uw handen of voeten, bewustzijnsverlies of moeilijk wakker worden.
- ✓ **Ontsteking van de ogen**. Klachten en verschijnselen kunnen bestaan uit roodheid van de ogen, pijn in de ogen, problemen in het gezichtsvermogen, wazig zicht of tijdelijk verlies van gezichtsvermogen.

Contacteer onmiddellijk uw arts als u een van bovenstaande klachten of symptomen ervaart, als deze erger worden of als u eender welk ander symptoom ervaart. **Probeer uw symptomen niet op eigen houtje te behandelen**. Uw programma-arts kan:

- U andere geneesmiddelen geven om complicaties te voorkomen en uw symptomen te verminderen;
- U de volgende dosis nivolumab en/of ipilimumab niet geven
- Of uw behandeling met nivolumab monotherapie helemaal stoppen
- Of uw behandeling met nivolumab en ipilimumab permanent stopzetten, of enkel de ipilimumab behandeling permanent stopzetten en nivolumab verderzetten.

U moet weten dat deze klachten en symptomen soms vertraagd optreden en zich weken of maanden na uw laatste dosis kunnen ontwikkelen.

Longontsteking (pneumonitis): Het is mogelijk dat nivolumab een ontsteking van de longweefsels veroorzaakt. Deze bijwerking werd soms gerapporteerd bij patiënten die met nivolumab behandeld werden. Hoewel heel wat

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

patiënten met afwijkingen op de röntgenfoto's of CT-scan geen symptomen hebben ontwikkeld, zijn er enkele patiënten die lichte tot ernstige symptomen hebben ontwikkeld. In zeldzame gevallen trad de dood op als gevolg van hun longontsteking. Tekenen en symptomen van een longontsteking kunnen ademhalingsmoeilijkheden, pijn of ongemak bij het ademen, pijn op de borst, hoest, kortademigheid, verhoogd ademhalingsritme, koorts, een laag zuurstofgehalte in het bloed of vermoeidheid zijn.

Uw arts en verpleegkundige zullen u nauwgezet opvolgen voor wijzigingen in uw ademhalingsvermogen en voor andere tekenen of symptomen waaruit kan blijken dat u dit soort longontsteking ontwikkelt. Ze kunnen regelmatig testen uitvoeren, waaronder lichamelijke onderzoeken, meten van het zuurstofgehalte via niet-invasieve testen (d.w.z. met een pulsoximeter), bloedonderzoeken, röntgenfoto's van de borstkas en/of CT-scans.

Licht uw arts of verpleegkundige ONMIDDELIJK in indien u een van de volgende symptomen ervaart:

- Elke nieuwe of verergerde kortademigheid;
- Elke nieuwe of verergerde pijn in de borst;
- Elke nieuwe of verergerde pijn/moeite bij het ademen;
- Elke nieuwe of verergerde hoest of elke belangrijke verandering in uw soort hoest; bijvoorbeeld een nieuwe of verergerde slijmvorming of bloed in uw hoest;
- Elke wijziging in de hoeveelheid zuurstof die u nodig hebt;
- Elke koorts, vermoeidheid of andere symptomen die zich terzelfder tijd als eventuele wijzigingen in uw ademhaling of andere longsymptomen voordoen.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u nivolumab en ipilimumab neemt, als:

- u een **auto-immuunziekte** heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- u een **oogmelanoom** heeft;
- u eerder ipilimumab werd gegeven, een ander geneesmiddel voor de behandeling van melanoom, en u **ernstige bijwerkingen** heeft ervaren vanwege dat geneesmiddel;
- u is verteld dat de **kanker is uitgezaaid naar uw hersenen**
- u in het verleden een **ontsteking van de longen heeft gehad**;
- u geneesmiddelen heeft gebruikt om **uw afweersysteem te onderdrukken**.
- u momenteel een **chronische virale leverinfectie** hebt, waaronder hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV), of als u dat vroeger hebt gehad;
- u een infectie met **humaan immunodeficiëntievirus (hiv)** hebt of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
- u eerder een ernstige bijwerking van de huid heeft gehad op een voorgaande anti-kankerbehandeling.
- u een voorgeschiedenis van ontsteking van de longen heeft

Veranderingen in testresultaten

Nivolumab alleen of in combinatie kan verandering veroorzaken in de resultaten van tests die door uw arts worden uitgevoerd. Dit kan zijn:

- Abnormale leverfunctietests (toename in de hoeveelheid van de leverenzymen aspartaataminotransferase, alanineaminotransferase, gammaglutamyltransferase of alkalische fosfatase in uw bloed, hogere bloedspiegels van het afvalproduct bilirubine)
- Abnormale nierfunctietests (toename in de hoeveelheid creatinine in uw bloed)
- Hoge (hyperglykemie) of lage (hypoglykemie) suikerspiegels in het bloed
- Een afname van het aantal rode bloedcellen (die zuurstof vervoeren), witte bloedcellen (die belangrijk zijn in het bestrijden van infecties) of bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen)
- Een stijging in het enzym dat vet afbreekt en van het enzym dat zetmeel afbreekt
- Stijging of afname van de hoeveelheid calcium of kalium
- Stijging of afname van de bloedspiegels van magnesium of natrium

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- Gewichtsverlies
- Stijging in de hoeveelheid schildklierstimulerend hormoon
- Stijging in triglyceridespiegels in het bloed
- Stijging in cholesterolspiegels in het bloed

Indien u symptomen begint te ontwikkelen, zal uw programma-arts u vragen om naar het ziekenhuis terug te komen voor bijkomende onderzoeken. Het kan hierbij gaan om een lichamelijk onderzoek, meting van het zuurstofgehalte, bloedonderzoeken, röntgenfoto's van de borstkas en/of CT-scans. U zult opgevolgd worden voor wijzigingen in uw algemene longsymptomen. Mogelijk moet u voor controle in het ziekenhuis opgenomen worden.

Vertel uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem kunnen onderdrukken, zoals **corticosteroïden**, voordat u nivolumab in combinatie met ipilimumab krijgt, omdat deze geneesmiddelen het effect van nivolumab +/- ipilimumab kunnen beïnvloeden. Terwijl u behandeld wordt met immuuntherapie, kan uw arts u soms corticosteroïden geven om mogelijke bijwerkingen te behandelen. Dit zal de werking van de geneesmiddelen niet beïnvloeden.

Langdurige behandeling met ontstekingsremmende geneesmiddelen, die soms nodig zijn om de bijwerkingen van de behandeling met nivolumab +/- ipilimumab onder controle te houden, kunnen het vermogen van uw lichaam verminderen om bepaalde infecties af te weren (d.w.z. opportunistische infecties). Voor deze infecties kan behandeling met antibiotica of antischimmelmiddelen nodig zijn, en ze kunnen fataal zijn.

Andere bijwerkingen

Bijwerkingen geassocieerd met bloedafnames of gebruik van een intraveneuze katheter zijn onder meer infectie, een blauwe plek, roodheid, ongemak of bloeding op de plaats van de naaldprik.

Er kunnen risico's of bijwerkingen zijn die momenteel onbekend zijn.

Het is mogelijk dat uw toestand tijdens dit programma niet verbetert of zelfs verslechtert.

Sommige geneesmiddelen kunnen de ernst van deze bijwerkingen erger maken als ze tijdens het programma worden ingenomen. Vraag uw programma-arts naar een volledige lijst van verboden geneesmiddelen.

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)**8) Risico's voor de voortplanting, ongeboren baby's en kinderen die borstvoeding krijgen****8A. Algemene verklaring**

U mag niet zwanger zijn of borstvoeding geven, en ook mag u niet zwanger worden of borstvoeding geven terwijl u de programmabehandeling ondergaat. Vrouwen mogen terwijl ze alleen nivolumab of de combinatie van nivolumab en ipilimumab krijgen en tot 5 maanden na de laatste dosis nivolumab+/- ipilimumab geen borstvoeding geven.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een andere anticonceptiemethode begint te gebruiken of als u begint met medicatie, al dan niet op voorschrift (ook vrij verkrijgbare geneesmiddelen en kruidenmiddelen), die niet door uw arts werd voorgeschreven.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten gedurende de behandeling en tot 5 maanden na de laatste dosis van het geneesmiddel (een) geschikte anticonceptiemethode(s) gebruiken om een zwangerschap te vermijden.

Mannelijke deelnemers die seksueel actief zijn met een vruchtbare vrouw moeten gedurende een periode tot 7 maanden na de laatste dosis van het geneesmiddel ook (een) geschikte anticonceptiemethode(s) gebruiken om te vermijden dat ze hun partner zwanger maken.

8B. Onvoorspelbare risico's

Er kunnen ongekende risico's zijn voor u en uw ongeboren of zogende baby als u tijdens dit programma zwanger bent of zwanger wordt, of als u borstvoeding geeft tijdens dit programma.

8C. Bevindingen van laboratorium- en dieronderzoek naar reproductieve toxicologie

Hoewel er in het laboratorium en op dieren onderzoeken zijn uitgevoerd om de mogelijke risico's te bepalen, zijn de resultaten niet noodzakelijkerwijs een aanwijzing voor wat zal gebeuren wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt bij de mens.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om te bepalen of nivolumab +/- ipilimumab schade aan genetisch materiaal (DNA) veroorzaakt. Omdat nivolumab en ipilimumab antilichamen zijn, denkt men dat het risico op schade aan DNA laag is.

Er werden geen laboratorium- en dierstudies uitgevoerd met nivolumab en ipilimumab om na te gaan of ze kanker kunnen veroorzaken.

Er werd één onderzoek uitgevoerd bij apen om het effect van nivolumab op een zwangerschap te evalueren. Uit de voorlopige bevindingen bleek een stijging van het aantal miskramen in een laat stadium en ook overlijden van prematuurtjes. De bevindingen uit deze dierstudies suggereren een mogelijk risico voor de zwangerschap bij mensen indien de behandeling met nivolumab tijdens de zwangerschap wordt voortgezet.

Deze abnormale bevindingen [bijv. late miskramen bij apen] traden op bij dosissen die 9 maal hoger zijn dan de dosis nivolumab gebruikt in dit programma.

8D. Resultaten van de zwangerschap bij de mens

Het gebruik van nivolumab en ipilimumab bij zwangere vrouwen werd niet formeel onderzocht in klinische onderzoeken.

8E. Bevindingen met vergelijkbare geneesmiddelen in deze klasse

Er zijn geen gegevens/er is geen informatie voor vergelijkbare geneesmiddelen in deze klasse die mogelijk in andere klinische onderzoeken worden onderzocht.

8F. Anticonceptiemethodes

Uw arts zal anticonceptiemethodes bespreken die aanvaardbaar zijn voor toepassing tijdens uw deelname aan dit programma. Elke gebruikte anticonceptiemethode moet uiterst doeltreffend zijn, met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar, en moet met uw arts besproken worden als u een anticonceptiemethode begint te gebruiken in de loop van uw deelname aan het programma.

Aanvaardbare anticonceptiemethodes zijn onder meer:

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- Mannencondoom (met zaaddodend middel) *en* een pessarium
- Mannencondoom (met zaaddodend middel) *en* een baarmoederhalskapje
- Twee van de volgende methodes samen gebruikt:
 - o Hormonale anticonceptie (met uitzondering van pillen met enkel progestageen)
 - o Spiraaltje
 - o Vasectomie – er moeten minstens 90 dagen verlopen zijn sinds de ingreep met een sperma-analyse die azoöspermie (geen sperma) bevestigt
 - o Afbinding van de eileiders
 - o Barrièremethode (mannen- of vrouwencondoom met zaaddodend middel, baarmoederhalskapje met zaaddodend middel of pessarium met zaaddodend middel)

8G. Vereisten voor zwangerschapstesten

Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, ondergaat u binnen de 24 uur voorafgaand aan uw eerste dosis van de programmamedicatie een zwangerschapstest.

8H. Zwangerschap of vermoedelijke zwangerschap

Als u zwanger wordt of vermoedt dat u zwanger bent, als u uw maandstonden niet krijgt of over tijd bent, of als uw gewone menstruatiecyclus verandert (bv. zwaardere bloeding tijdens uw maandstonden of bloeding tussen uw maandstonden in), moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

8I. Stopzetting van het programma

Indien u tijdens uw deelname aan dit programma zwanger wordt, zult u de programmamedicatie onmiddellijk moeten stopzetten en wordt u doorverwezen naar een verloskundige. Uw arts zal dit, en de opties voor aanvullende gepaste zorg voor uw kanker, met u bespreken.

8J. Melden van een zwangerschap

Bij een zwangerschap wordt de zwangerschap zelf en de afloop ervan gemeld aan de sponsor van het programma (Bristol-Myers Squibb).

8K. Informatie voor mannen met een vruchtbare vrouwelijke partner

U wordt verzocht om uw programma-arts op de hoogte te brengen indien uw partner zwanger wordt terwijl u aan dit programma deelneemt, en u en uw partner worden verzocht informatie te verstrekken over de afloop van de zwangerschap.

9) Voordelen

Nivolumab in combinatie met ipilimumab zou een werkzame behandeling kunnen zijn voor het vetragen van de groei van uw kanker. We kunnen echter geen voordeel beloven en de kans dat u voordeel ondervindt, kan niet met juistheid worden voorspeld. Er is geen garantie dat deze behandeling zal helpen tegen uw kanker.

De geneesmiddel in dit programma kunnen wel of niet leiden tot verbetering van uw mesothelioom.

Alternatieve behandeling

Uw arts kan u gedetailleerde informatie geven over uw kanker en de voordelen van andere behandelingen die in België beschikbaar zijn. Wij moedigen u aan om de behandelmogelijkheden te bespreken met uw arts.

Andere voor uw aandoening beschikbare behandelingen zijn:

- behandeling of verzorging van uw kanker zonder deelname aan een programma;
- deelname aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel;
- geen behandeling;
- Welzijnszorg, ook palliatieve zorg genoemd. Dit type zorg helpt bij verlichting van pijn, vermoeidheid, eetlustproblemen en andere door kanker veroorzaakte problemen. Dit is geen directe behandeling van de kanker, maar een poging om verbetering te brengen in hoe u zich voelt. Welzijnszorg probeert u zo actief en comfortabel mogelijk te houden.

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Praat met uw arts over uw keuzes alvorens u beslist om aan dit programma deel te nemen.

10) Verzekering/Vergoeding voor letsel

Er zijn geen plannen die voorzien in betalingen of vergoedingen voor letsels door het programma (bijvoorbeeld voor gedeelde inkomsten of ongemak). U doet door het ondertekenen van dit toestemmingsformulier geen afstand van wettelijke rechten.

11) Eventuele evenredige betaling

U ontvangt geen financiële compensatie voor uw deelname aan dit programma.

12) Eventuele verwachte kosten

Deelname aan dit programma brengt voor u geen kosten met zich mee. De programmageneesmiddelen, nivolumab en ipilimumab, worden kosteloos aan u verstrekt.

13) Vrijwillige deelname / stopzetting van de behandeling of intrekking van toestemming

Uw deelname aan dit programma is geheel vrijwillig. U beslist zelf of u deelneemt of niet. Zelfs als u beslist om deel te nemen, staat het u vrij om op elk moment de behandeling te stoppen of om uw instemming voor het programma in te trekken, zonder dat u een reden hoeft op te geven. Dit zal uw toekomstige medische zorg op geen enkele manier beïnvloeden.

14) Sponsor

De sponsor van dit programma is het farmaceutisch bedrijf Bristol-Myers Squibb (BMS). Uw arts of ziekenhuis wordt niet betaald voor deelname aan dit programma.

15) Vertrouwelijkheid, verzameling en gebruik van programmagegevens**15A. Informatie over de verwerking van uw persoonsgegevens**

De nieuwe **Europese Algemene Verordening omtrent Gegevensbescherming (AVG)** 2016/679, die sinds 25 mei 2018 van kracht is, legt bijkomende vereisten op over hoe bedrijven of organisaties uw persoonsgegevens mogen gebruiken. Een van die vereisten is dat de verantwoordelijke voor de verwerking u onderstaande informatie bezorgt.

Verzameling van programmagegevens

Zoals reeds aangegeven in het formulier voor geïnformeerde toestemming, worden in het kader van het programma waar u aan deelneemt, persoonsgegevens van u verzameld. Wij, Bristol-Myers Squibb, zijn verantwoordelijk voor de correcte verwerking en de informatieplicht die daarmee gepaard gaat. Daarom vragen wij graag nogmaals uw aandacht voor het feit dat naast gewone persoonsgegevens, zoals gegevens over uw leeftijd en geslacht, ook "**bijzondere categorieën**" van persoonsgegevens verzameld worden. Voorbeelden hiervan zijn:

- uw etnische achtergrond;
- uw gezondheidstoestand en medische aandoeningen, inclusief uw medische voorgeschiedenis;
- uw behandelingen en uw respons op de behandelingen;
- uw biologische stalen, bv. bloedstalen, weefsel, en de resultaten van hun analyse;
- uw medisch beeldmateriaal, bv. scans, röntgenfoto's, en de resultaten van hun evaluatie.

15B. Vertrouwelijkheid van programmagegevens en versleutelde gegevens

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Voor de doeleinden van uw deelname aan dit programma en de bescherming van uw identiteit, zal uw programma-arts u een unieke code toewijzen, zoals een reeks cijfers en/of letters. Uw programma-arts zal de programmagegevens die over u werden verzameld in een rapport noteren met gebruik van de u toegewezen code, dus niet uw naam. Uw gegevens worden beschermd door deze anoniem te maken voor de programma-doeleinden.

De gegevens die worden geregistreerd met de u toegewezen code, in plaats van uw naam, noemt men “**versleutelde gegevens**”. De versleutelde gegevens zullen in de computerdatabase van het programma ingevoerd worden. Uw programma-arts zal een vertrouwelijke lijst bijhouden waarmee uw naam aan uw code kan gelinkt worden. Enkel mensen met een speciale toestemming zullen toegang hebben tot deze lijst. De manieren waarop deze versleutelde gegevens mogen gebruikt en gedeeld worden, staan hieronder in rubriek 15C beschreven.

Uit sommige programmagegevens zal uw identiteit blijken (zoals in medische dossiers). De manieren waarop deze gegevens mogen gebruikt en gedeeld worden, staan hieronder in rubriek 15D beschreven.

15C. Verzamelen, gebruik en delen van versleutelde gegevensVerzamelen

De verzameling en het gebruik van uw informatie is gebaseerd op uw schriftelijke toestemming en van toepassing zijnde wet- en regelgeving, bijvoorbeeld over patiëntveiligheid. Informatie waarmee u kunt worden herkend, zoals uw naam, zal worden vervangen door een unieke code en alleen uw programma-arts zal deze code kunnen verbinden met u en uw klinische dossiers. We noemen deze gecodeerde gegevens programmagegevens. Uw informatie is gecodeerd om uw persoonlijke levenssfeer te beschermen. Uw naam en informatie waarmee u herkend kunt worden zal in het programmacentrum blijven en te allen tijde vertrouwelijk worden behandeld.

Delen

Uw versleutelde gegevens mogen gedeeld worden met en gebruikt worden door de volgende personen:

- de programma-arts en het programmapersoneel
- de programmasponsor, haar huidige of toekomstige onderzoekspartners, medewerkers, aangestelden, licentiehouders of aangewezenen en hun partners, vertegenwoordigers en werknemers
- andere personen en organisatie die uw informatie analyseren of gebruiken in het kader van deze onderzoeksactiviteiten, waaronder laboratoria en programmacentra (in het geval uw overstapt naar een ander programmacentrum)
- gezondheidsinstanties
- institutionele controleraden (Institutional Review Boards, IRB's)
- andere personen zoals vereist door de wet

Uiteraard mogen wij uw persoonsgegevens enkel gebruiken voor de doeleinden die beschreven staan in het formulier voor geïnformeerde toestemming, zoals door u ondertekend bij het begin van uw deelname aan het programma.

Uw versleutelde gegevens zullen zodoende gebruikt worden voor de doeleinden van dit programma en men kan ze ook:

- gebruiken voor andere huidige of toekomstige onderzoeken met het-/dezelfde geneesmiddel(en), dezelfde of verwante aandoening(en) of voor ander medisch onderzoek;

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- overdragen naar personen of bedrijven die zich buiten uw land of regio bevinden. Elke toegang tot de versleutelde gegevens zal echter gecontroleerd worden volgens de van toepassing zijnde wetten en regelgeving. Dit kan onder meer bestaan uit schriftelijke overeenkomsten die vereisen dat gegevens vertrouwelijk en veilig worden bewaard en enkel worden gebruikt voor doelstellingen die toegestaan zijn door dit toestemmingsformulier of van toepassing zijnde wetten en regelgeving.
- gebruiken in publicaties over dit programma, maar de gegevens zullen gecodeerd blijven. Uw identiteit zal op geen enkel moment in geen enkele verzameling, programmerapportering of publicatie vrijgegeven worden.
- Het kan dat uw gegevens worden ingekeken door personen die zich in landen bevinden die op het vlak van wettelijke bescherming van gegevens niet dezelfde normen gebruiken als de EU. In dat geval verbinden wij er ons toe om de voorwaarden van de Europese en de Belgische wetgeving rond de bescherming van persoonsgegevens te laten respecteren.

Bewaartermijn

Vervolgens geven wij u graag nog mee dat, conform de relevante wetgeving, de gegevens die als deel van het programma verzameld werden gedurende minstens 20 jaar, of 30 jaar indien deze gegevens ook deel uitmaken van uw medisch dossier, worden bewaard².

Uw rechten met betrekking tot uw programmagegevens

Volgens de AVG hebt u een aantal rechten rond de verwerking van uw gegevens. Indien u hierover verdere vragen hebt, kan u hiervoor steeds terecht bij uw programma-arts.

U hebt het recht op toegang tot uw programmagegevens en kunt eventuele fouten laten verbeteren. In bepaalde omstandigheden hebt u bovendien het recht om bezwaar te maken tegen de manier waarop uw programmagegevens worden verwerkt, een verzoek in te dienen voor verwijdering van uw programmagegevens, bepaald gebruik ervan te beperken of te vragen om verstrekking van een kopie van uw programmagegevens aan u. Om een correcte evaluatie van resultaten te garanderen, is het echter mogelijk dat sommige rechten niet beschikbaar zijn voordat het programma ten einde is.

U kunt deze toestemming op enig moment intrekken door contact op te nemen met de programma-arts. Als u uw toestemming intrekt, kunt u niet langer aan dit programma deelnemen. Er zullen geen nieuwe programmagegevens worden verzameld, maar de programmagegevens die al verzameld zijn, zullen verder worden gebruikt en verwerkt. Als u met het programma stopt, zullen alle tot op dat moment verzamelde programmagegevens worden gebruikt in het programma. Er zullen geen nieuwe programmagegevens worden verzameld, met uitzondering van opvolgingsactiviteiten.

U kunt dit verder bespreken met uw programma-arts, die uw primaire contactpersoon is voor uw rechten, of u kunt contact opnemen met de functionaris voor gegevensbescherming in de institutie van uw programma-arts. Hierbij vindt u zijn/haar contactgegevens: **[naam en contactgegevens van de behandelende arts]**.

Als u van mening bent dat uw programmagegevens worden gebruikt op een wijze die inbreuk maakt op van toepassing zijnde wetten voor gegevensbescherming, dan hebt u het recht om een klacht in te dienen bij de toezichthoudende instantie voor de persoonlijke levenssfeer in uw land.

16) Vragen/informatie/klachten

² De huidige wetgeving verplicht om persoonlijke informatie die deel uitmaakt van dit onderzoek gedurende 20 jaar te bewaren (en –indien van toepassing- verlengt de Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen deze bewaartermijn tot 25 jaar). In geval van een onderzoeksgeneesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt deze bewaarperiode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Als u of uw vertegenwoordiger(s) vragen hebt/hebben over dit programma of in het geval van programmagerelateerde letsels, dient u contact op te nemen met uw programma-arts via het telefoonnummer op pagina één van dit formulier.

Indien u spoedeisende hulp nodig hebt, of wordt opgenomen in het ziekenhuis, breng dan de behandelend arts op de hoogte dat u behandeld wordt met de programma-behandeling.

Men zal u op de hoogte stellen als er gelijk welke nieuwe informatie beschikbaar wordt in de loop van dit programma die van invloed kan zijn op uw bereidheid om deel te nemen.

Tot slot heeft u ook het recht om een klacht in te dienen over hoe uw informatie wordt behandeld. Dit kan u doen bij de Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving rond gegevensbescherming:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)

Drukpersstraat 35,

1000 Brussel

Tel. +32 2 274 48 00

e-mail: contact@apd-gba.be

Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

17) HANDTEKENING

- Ik heb de informatie in dit formulier voor geïnfomeerde toestemming gelezen en begrepen. Ik heb uitleg gekregen over het doel, de duur, het voordeel en de risico's en ik heb de gelegenheid gekregen om vragen te stellen, en al mijn vragen zijn beantwoord.
- Ik begrijp dat mijn deelname aan dit programma vrijwillig is en dat ik mijzelf op enig moment kan terugtrekken, zonder opgaaf van redenen en zonder invloed op mijn medische zorg of juridische rechten.
- Ik geef toestemming voor het gebruik, de opslag en de bewaring van mijn persoonsgegevens voor de in dit document beschreven programmadoeleinden.
- Ik bevestig dat ik een waarschuwingskaart OPDIVO (nivolumab) heb gekregen met de contactgegevens van de programma-arts. Ik zal de waarschuwingskaart altijd bij mij houden.
- Ik zal een ondertekende en gedateerde kopie ontvangen van dit formulier voor geïnfomeerde toestemming.
- Vink één vakje aan:
 - Ik stem ermee in dat de programma-arts mijn behandelend arts informeert over mijn deelname aan dit programma.
 - Ik wil niet dat de programma-arts mijn behandelend arts informeert over mijn deelname aan dit programma.
- **IK AANVAARD VRIJWILLIG OM AAN DIT PROGRAMMA DEEL TE NEMEN.**

Gelijktijdig te ondertekenen (d.w.z. op dezelfde datum) door alle partijen:

Naam van de patiënt in drukletters

Datum (door de patiënt in te vullen)

Handtekening

CA209-MNP-2L MESO FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Naam in drukletters van de persoon die de toestemming verkrijgt Datum Handtekening

Verdeling: origineel voor de programma-arts, ondertekende kopie voor de patiënt.

Indien de deelnemer/patiënt (of, indien van toepassing, de wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger) niet kan lezen, is de handtekening van een onpartijdige getuige vereist.

De informatie in dit document voor geïnfomeerde toestemming werd aan de patiënt of zijn/haar wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger voorgelezen. Ik geloof dat hij/zij begrijpt wat werd voorgelezen en uitgelegd en vrijwillig akkoord gaat met deelname aan het programma. De patiënt heeft ondertekend of heeft zijn/haar merkteken op de bovenstaande ondertekeningslijn geplaatst.

| | | |
|-------------------------------|---|--------------|
| Naam van onpartijdige getuige | Datum (door de getuige in te vullen) | Handtekening |
|-------------------------------|---|--------------|

In situaties waarin een volwassen patiënt zelf geen toestemming kan geven (<bv. spoedgeval, demente patiënt>), moet een wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger ondertekenen:

| | | |
|---|---|--------------|
| Naam van de wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger van de patiënt | Datum (in te vullen door de wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger van <de patiënt>) | Handtekening |
|---|---|--------------|

Verwantschap met de patiënt

Arts of persoon die het informatie- en toestemmingsgesprek voerde:

- Ik bevestig dat ik de aard, het doel en de duur van het programma persoonlijk heb uitgelegd aan de bovengenoemde persoon

Naam

| | |
|--------------|-------------------------------------|
| Handtekening | Datum (moet dezelfde datum zijn) |
|--------------|-------------------------------------|

Een handelingsonbekwame persoon kan te allen tijde uitdrukkelijk weigeren om deel te nemen aan het programma, of vragen om eruit te stappen. De programma-arts moet het verzoek respecteren.