**Medisch Noodprogramma Ipilimumab (YERVOY®) in combinatie met Nivolumab (Opdivo®) voor de behandeling van gemetastaseerde mismatch repair deficient of microsatellite instability-high colorectale kanker bij volwassen patiënten in de volgende settings:**

**- Eerstelijns behandeling van niet-operabele of gemetastaseerde colorectale kanker**

**- Behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker na eerdere fluoropyrimidine-gebaseerde combinatietherapie**

**Sponsor van dit medisch noodprogramma**:

Bristol Myers Squibb (BMS)

Avenue de Finlande 4,

1420 Braine-l'Alleud, België

Telefoon: +32 2 352 76 11

**Verantwoordelijke arts**:

Dr. Guy Vanavermaete

Bristol Myers Squibb (BMS)

Avenue de Finlande 4,

1420 Braine-l'Alleud, België

Telefoonnummer: +32 2 352 76 11

E-mail: Guy.Vanavermaete@bms.com

## 1. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

### Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een medisch noodprogramma (MNP) omdat uw arts heeft voorgesteld om u te behandelen met het geneesmiddel YERVOY® (Ipilimumab) aangezien u een patiënt bent met een gemetasteerd dikke darm/ rectum kanker met MSI-H/dMMR status.

YERVOY® (Ipilimumab) werkt door het inhiberen van CTLA-4 een checkpoint van het eigen immuunsysteem.

Dit toestemmingsformulier bevat informatie die u kan helpen beslissen of u deze behandeling wenst te starten. Vooraleer u akkoord gaat met de behandeling, is het belangrijk dat u de onderstaande informatie over het geneesmiddel leest en begrijpt. Als u vragen heeft over dit geneesmiddel, beslis dan pas of u de behandeling al dan niet wenst te starten nadat al uw vragen beantwoord zijn. U kan uw beslissing bespreken met vrienden en familie. Uw behandelend arts zal de behandeling uitleggen en al uw vragen beantwoorden.

### Over dit medisch noodprogramma

YERVOY® werd ontwikkeld door BMS, de sponsor van dit programma, **in combinatie met OPDIVO®** voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch repair-deficiënt of microsatellietinstabiliteit-hoge (MSI-H) colorectale kanker in de volgende situaties:

- eerstelijnsbehandeling van niet-operabele of gemetastaseerde colorectale kanker;
- behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker na eerdere fluoropyrimidine-gebaseerde combinatiechemotherapie

YERVOY® werd goedgekeurd voor patiënten met MSI-H/dMMR mCRC door het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) en de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten. YERVOY® is echter nog niet terugbetaald in België.

YERVOY® bevat het actieve bestanddeel Ipilimumab. Het is een type immunotherapie tegen CTLA-4 dat bekend staat als “immune checkpoint inhibitor”.

Gemetastaseerde dMMR/MSI-H colorectale kanker betekent dat de kanker uit de dikke darm (colorectaal) zich naar andere delen van het lichaam heeft verspreid. Bij deze vorm van kanker zit er een probleem in de manier waarop het lichaam DNA-fouten herstelt. Normaal zou het lichaam kleine fouten in het DNA kunnen herstellen, maar bij deze kanker werkt dat niet goed. Dit wordt "dMMR" genoemd. Daarnaast heeft de kanker veel kleine veranderingen in zijn DNA, wat "MSI-H" wordt genoemd.

De symptomen kunnen variëren, afhankelijk van waar de kanker zich in het lichaam heeft verspreid. Hier zijn enkele veelvoorkomende symptomen die mensen kunnen ervaren: darmproblemen**,** bloed in de ontlasting**,** buikpijn of ongemak**,** gewichtsverlies, vermoeidheid**, v**erlies van eetlust**,** geelzucht en pijn op andere plaatsen in het lichaam

YERVOY® is een behandeling die het immuunsysteem helpt om kankercellen te herkennen en aan te vallen. Bij gemetastaseerde dMMR/MSI-H colorectale kanker, die veel DNA-fouten heeft, kan YERVOY® helpen door het immuunsysteem sterker te maken. Het blokkeert een eiwit (CTLA-4) dat normaal gesproken de witte bloedcellen (T-cellen) remt, zodat ze de kanker beter kunnen aanvallen.

Yervoy wordt vaak samen met een andere immuuntherapie, nivolumab (OPDIVO®), gebruikt. Deze combinatie kan de kans op het verminderen van de kanker vergroten. Het doel is om de kanker op lange termijn te bestrijden, zelfs nadat de behandeling is gestopt.

Omdat YERVOY® nog niet terugbetaald is in België voor patiënten met MSI-H/dMMR mCRC, werd een medisch noodprogramma opgestart door BMS om YERVOY® gratis ter beschikking te stellen aan patiënten die, zoals u, baat kunnen hebben bij de behandeling en voor wie geen alternatieve, goedgekeurde behandelingen beschikbaar zijn. Dit medisch noodprogramma zal beschikbaar zijn voor patiënten onder de vastgelegde voorwaarden totdat YERVOY® terugbetaald wordt in België of tot BMS beslist het programma stop te zetten.

Wanneer YERVOY® terugbetaald wordt, zullen patiënten die deelnemen aan dit programma overschakelen op het commerciële product.

De behandeling met YERVOY® vraagt om gebruikt te worden in combinatie met de OPDIVO, OPDIVO® is commercieel beschikbaar en terugbetaalde voor de bovengenoemde indicatie.

## Behandeling met dit geneesmiddel

Tijdens uw deelname aan dit medisch noodprogramma zal u van dichtbij opgevolgd worden door uw arts en het medisch personeel. Uw arts is verantwoordelijk voor de initiatie en opvolging van de behandeling.

Indien u akkoord gaat met deelname aan dit programma zal u tijdens de combinatiefase om de 3 weken een toediening YERVOY® en OPDIVO® Intraveneus toegediend krijgen aan een

dosis van respectievelijke 1mg/kg & mg/kg voor een totaal van 4 toedieningen. Nadien zal u de overschakelen naar de monotherapie met OPDIVO® tot een maximum van 2 jaar.

Indien u niet zeker bent hoe u dit geneesmiddel moet innemen, neem dan contact op met uw arts.

U zal YERVOY® zo lang moeten innemen als uw arts u zegt. Dit is een langdurige behandeling. Indien u geconfronteerd wordt met ongewenste effecten (ook bekend als bijwerkingen) terwijl u YERVOY® neemt, kan uw arts behandeling tijdelijk of permanent opschorten.

Uw arts zal uw algemene gezondheid voor en tijdens de behandeling met YERVOY® nakijken.

Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden kan uw dokter een zwangerschapstest uitvoeren alvorens behandeling met YERVOY® op te starten. Verder kan er gevraagd worden om minstens 2 contraceptieve maatregelen te gebruiken.

**Wat u moet weten vooraleer u YERVOY® inneemt:**

**Neem YERVOY® niet in**

- Als u allergisch bent aan Ipilimumab of een van de andere bestanddelen in dit geneesmiddel.
- Als u zwanger bent of een vrouw die zwanger kan worden, en u gebruikt geen effectieve anticonceptie.

Vraag uw arts of u door het geneesmiddel dat u gebruikt YERVOY® niet kunt gebruiken.

**Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen**

**Immuun-gerelateerde bijwerkingen**

Immuun-gerelateerde bijwerkingen kunnen voorkomen bij het gebruik van Yervoy in combinatie met Opdivo. Deze verbeteren of lossen op met de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroïden en behandelingsaanpassingen. Immuun-gerelateerde bijwerkingen komen vaker voor wanneer OPDIVO® wordt toegediend in combinatie met YERVOY® in vergelijking met OPDIVO® als monotherapie.

Cardiale en pulmonale bijwerkingen, waaronder longembolie, zijn ook gemeld bij combinatietherapie. Patiënten dienen continu gemonitord te worden op cardiale en pulmonale bijwerkingen, evenals op klinische tekenen, symptomen en laboratoriumafwijkingen die wijzen op elektrolytstoornissen en uitdroging vóór de behandeling en periodiek tijdens de behandeling. YERVOY® in combinatie met OPDIVO® dient te worden gestaakt bij levensbedreigende of recidiverende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen

Patiënten dienen continu gemonitord te worden (minimaal tot 5 maanden na de laatste dosis), aangezien een bijwerking van YERVOY® in combinatie met OPDIVO® op elk moment kan optreden, zowel tijdens de behandeling als na het staken van de therapie.

**Andere geneesmiddelen en YERVOY®**

Vertel uw arts of apotheker als u op dit moment, in het recente verleden of in de toekomst andere geneesmiddelen neemt of zal nemen.

Dit omdat bepaalde andere geneesmiddelen de werking van YERVOY® kan beïnvloeden. Bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de concentratie van YERVOY® in uw lichaam doen toenemen en het ontwikkelingen van neveneffecten, die ernstig kunnen zijn, doen toenemen. Bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de concentratie van YERVOY® in uw lichaam doen afnemen en mogelijks de gunstige effecten van YERVOY® doen afnemen.

Uw arts zal beslissen of de dosis aangepast moet worden.

Het gebruik van systemische corticosteroïden bij aanvang, vóór het starten van YERVOY®, moet worden vermeden vanwege hun potentiële interferentie met de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van YERVOY®. Echter, systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva kunnen na de start van YERVOY® worden gebruikt om immuun-gerelateerde bijwerkingen te behandelen. Het gebruik van systemische corticosteroïden na de start van de behandeling met YERVOY® lijkt de werkzaamheid van YERVOY® niet te beïnvloeden.

**Anticoagulantia**

Het gebruik van anticoagulantia is bekend om het risico op gastro-intestinale bloeding te verhogen. Aangezien gastro-intestinale bloeding een bijwerking is van YERVOY® moeten patiënten die gelijktijdig anticoagulantia gebruiken nauwlettend worden gemonitord.

Indien u onzeker bent of u één van bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, vraag dit aan uw arts. Voordat u het gebruik of de dosis van een medicijn wijzigt, of u een nieuw medicijn inneemt, informeer u arts of apotheker.

Neem geen van bovenstaande medicijnen af en toe (niet regelmatig) omdat dit de hoeveelheid YERVOY® in uw lichaam kan beïnvloeden.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van YERVOY® op de vruchtbaarheid te evalueren. Het effect van YERVOY® op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen is dus onbekend. Er wordt aangeraden minstens 2 contraceptieve maatregelen te hanteren.

Vraag advies aan uw arts vooraleer u dit geneesmiddel inneemt indien u zwanger bent of borstvoeding geeft, indien u denkt dat u zwanger kan zijn.

Het is onbekend of YERVOY® in de menselijke melk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van IgG's in menselijke melk is over het algemeen beperkt, en IgG's hebben een lage orale biologische beschikbaarheid. Een significante systemische blootstelling van de zuigeling wordt niet verwacht en er worden geen effecten op de borstvoeding zuigeling/verklein kind verwacht.

Echter, vanwege het potentieel voor bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet een beslissing worden genomen of het borstvoeden moet worden gestaakt of de therapie met YERVOY moet worden gestopt, waarbij zowel het voordeel van borstvoeding voor het kind als het voordeel van YERVOY-therapie voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

YERVOY heeft een geringe invloed op het vermogen om te rijden en machines te gebruiken. Vanwege mogelijke bijwerkingen zoals vermoeidheid wordt patiënten aangeraden voorzichtig te zijn bij het rijden of bedienen van machines totdat zij zeker weten dat YERVOY® geen nadelige effecten op hen heeft.

**Wat als nieuwe informatie beschikbaar is?**

In sommige gevallen kan nieuwe informatie over het geneesmiddel dat u inneemt beschikbaar zijn. Indien dit gebeurt, zal uw arts u hierover informeren en zal hij/zij met u bespreken of u de behandeling wenst voort te zetten.

- Indien u beslist de behandeling voort te zetten, zal u gevraagd worden een nieuwe, aangepaste versie van dit toestemmingsformulier te ondertekenen.
- Indien u beslist de behandeling stop te zetten, zal uw arts er voor zorgen dat u op de best mogelijke manier verder behandeld wordt, en deze beslissing zal uw relatie met uw arts niet beïnvloeden.

Daarnaast kan uw arts beslissen, gebaseerd op nieuwe informatie, dat u best de behandeling stopzet. Indien dit het geval is zal hij/zij de redenen aan u uitleggen en er ook voor zorgen dat u op de best mogelijke manier verder behandeld wordt.

**Vrijwillige deelname en het intrekken van uw toestemming**

Uw beslissing om deze behandeling aan te vatten is geheel vrijwillig.

Zelfs indien u beslist de behandeling te starten, bent u vrij om op eender welk moment de behandeling te stoppen, zonder uzelf te moeten verantwoorden. Uw beslissing om de behandeling te stoppen wordt “intrekking van toestemming” genoemd.

Bespreek een eventuele intrekking van uw toestemming met uw arts, die dit zal doorgeven aan BMS. Een beslissing om de behandeling te stoppen zal uw relatie met uw arts niet beïnvloeden.

Ook kan uw arts beslissen uw behandeling stop te zetten als hij/zij denkt dat dit in uw belang is of indien u de gegeven instructies voor deelname aan dit medisch noodprogramma niet opvolgt.

**Stopzetting van de behandeling**

De duur van de behandeling moet in lijn zijn met de beschikbare evidentie. U kan YERVOY® blijven gebruiken als deel van dit programma zolang uw arts denkt dat u er baat bij heeft tot een maximum van 2 jaar.

De behandeling kan echter stopgezet worden, zelfs zonder uw toestemming, in de volgende gevallen:

- Indien uw ziekte verergert,
- Indien blijkt dat u het geneesmiddel niet goed kan verdragen omwille van ernstige bijwerkingen,
- Indien u de gegeven instructies niet opvolgt,
- Indien uit nieuwe informatie blijkt dat u niet langer baat heeft bij de behandeling,
- Indien u uw toestemming niet vrijwillig en bewust kan geven, of
- Indien uw arts beslist dat het beter is voor u om de behandeling stop te zetten.

Bij stopzetting van de behandeling zal uw arts ervoor zorgen dat u de beste zorg blijft ontvangen.

**Indien u deelneemt in dit programma**

Indien u ervoor kiest om deel te nemen aan dit medisch noodprogramma, vragen we u om de gegeven instructies van uw arts volledig en nauwgezet te volgen.

Hou geen informatie achter over uw ziekte, de medicatie die u inneemt, de symptomen die u ervaart of eender welke omstandigheden die de behandeling kunnen beïnvloeden.

Licht uw arts onmiddellijk in indien u wordt gevraagd om deel te nemen aan een ander medisch programma of een klinische studie, zodat u een eventuele deelname met hem/haar kan bespreken en zodat jullie samen kunnen bekijken of uw deelname aan het hier beschreven programma moet worden stopgezet.

**Kosten van een deelname**

BMS verdeelt YERVOY® zonder kosten voor de duur van dit medisch noodprogramma.

Alle andere noodzakelijk interventies, onderzoeken en medicatie die noodzakelijk kunnen zijn binnen dit programma zijn onderhevig aan de gebruikelijke terugbetalingscriteria. Dit betreft tevens het gebruik van OPDIVO in de combinatie en monotherapie fase.

U zal geen financiële compensatie verkrijgen voor uw deelname aan dit programma.

**Evaluatie door een ethische commissie**

Dit programma werd geëvalueerd door een onafhankelijke ethische commissie en door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en hebben een gunstig advies uitgebracht voor het voorgestelde proces van dit programma.

De evaluatie door de onafhankelijke ethische commissie en door het FAGG moeten in geen geval beschouwd worden als een aansporing om deel te nemen aan dit medisch noodprogramma.

**Bescherming van vertrouwelijkheid**

Uw deelname aan dit programma betekent dat u akkoord gaat dat uw arts gegevens over u verzamelt die gedeeld kunnen worden met BMS, de sponsor van dit programma.

**Rol van uw arts**

Indien u vragen heeft over het gebruik van uw gegevens, kan u contact opnemen met uw arts.

Uw arts heeft een geheimhoudingsplicht met betrekking tot de verzamelde gegevens. Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om, ten eerste, nooit uw naam bekend te maken in de context van een publicatie of conferentie en, ten tweede, uw informatie zal coderen voordat uw gegevens worden gedeeld met BMS (uw identiteit zal vervangen worden door een ID-code in het programma die geen enkele persoonlijke informatie bevat).

Uw arts en zijn/haar team zullen daarom de enigen zijn die een verband kunnen leggen tussen uw medisch dossier en de gegevens die worden doorgegeven in het kader van dit programma. De persoonlijke gegevens die worden doorgegeven (leeftijd, geboortejaar, geslacht, gewicht) zullen geen combinatie van elementen bevatten waardoor u geïdentificeerd kan worden.

**Rol van de sponsor van dit programma**

Indien u vragen heeft met betrekking tot het gebruik van uw gegevens, kan u contact opnemen met BMS, de sponsor van dit programma, via EUDPO@BMS.com.

De beheerder van de onderzoeksgegevens aangesteld door de sponsor zal niet in staat zijn u te identificeren op basis van de gegevens die worden doorgegeven. Deze persoon is verantwoordelijk voor het verzamelen van alle gegevens die gedeeld worden door alle artsen die deelnemen aan dit programma en voor het verwerken en beschermen van de gegevens in overeenstemming met de Belgische wet ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer (Belgische wet gegevensbescherming van 30 Juli 2018).

Om de kwaliteit van het programma op te volgen, is het mogelijk dat uw medisch dossier wordt onderzocht door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim en die aangesteld zijn door de ethische commissie, de sponsor van het programma of een onafhankelijke auditor. In ieder geval zal dit onderzoek van uw medisch dossier alleen mogen plaatsvinden in een ziekenhuis onder de verantwoordelijkheid van uw arts en onder toezicht van een van de medewerkers die door hem/haar zijn aangesteld.

De (gecodeerde) gegevens kunnen gedeeld worden met de Belgische regelgevende instanties, de betrokken ethische commissies, of andere artsen en/of organisaties die samenwerken met de sponsor.

Ze kunnen ook gedeeld worden met andere sites van de sponsor (en sites die voor of met de sponsor samenwerken) in België en in andere landen waar de standaarden voor persoonlijke gegevensbescherming anders of minder strikt kunnen zijn. Deze overdrachten kunnen gebeuren op basis van de bindende bedrijfsvoorschriften van de sponsor (de procedures die de sponsor heeft opgezet), die gevonden kunnen worden op de website van de sponsor.

**Gebruik van uw persoonlijke gegevens in dit programma**

Uw toestemming om deel te nemen aan dit programma impliceert dus ook uw toestemming tot het gebruik van uw gecodeerde gegevens voor doeleinden zoals hier beschreven en tot de overdracht van uw gegevens naar de hier genoemde personen en instanties.

De sponsor zal de verzamelde gegevens enkel gebruiken in de context van dit programma. De sponsor heeft strikte procedures opgezet omtrent de bescherming van privacy en vertrouwelijkheid om ervoor te zorgen dat uw privacy niet wordt geschonden.

Indien u uw toestemming tot deelname aan dit programma intrekt, zullen de gegevens die tot dat moment zijn gecodeerd bijgehouden worden. Er zullen echter geen nieuwe data gedeeld worden met de sponsor.

Het huidige toestemmingsformulier (dat uw naam, achternaam en handtekening bevat) zal bewaard worden door uw arts in uw medisch dossier en zal niet gedeeld worden met de sponsor.

Alle gegevens verzameld in het kader van dit programma zullen voor minstens 10 jaar bewaard worden.

**Contact**

Indien u bijkomende informatie wenst over dit medisch noodprogramma, maar ook indien u problemen ervaart of bezorgd bent, neem dan zeker contact op met uw arts of iemand in zijn/haar team.

Indien u vragen hebt over het gebruik van uw gegevens, kan u contact opnemen met uw arts.

Teken dit toestemmingsformulier niet vooraleer u een kans hebt gekregen om uw vragen te bespreken en tot u duidelijke antwoorden hebt gekregen.

**Medisch Noodprogramma Ipilimumab (YERVOY®) in combinatie met Nivolumab (Opdivo®) voor de behandeling van gemetastaseerde mismatch repair deficient of microsatellite instability-high colorectale kanker bij volwassen patiënten in de volgende settings:**

**- Eerstelijns behandeling van niet-operabele of gemetastaseerde colorectale kanker**

**- Behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker na eerdere fluoropyrimidine-gebaseerde combinatietherapie**

Sponsor van dit medisch noodprogramma:

Bristol Myers Squibb (BMS)

Avenue de Finlande 4,

1420 Braine-l'Alleud, België

Verantwoordelijke arts:

Dr. Guy Vanavermaete, BMS

Avenue de Finlande 4

1420 Braine-l'Alleud, België

## 2. Geïnformeerde toestemming

**Patient**

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel en de duur van dit medisch noodprogramma, alsook over de mogelijke risico's en voordelen en wat van mij verwacht wordt.

Ik heb het informatiedocument gelezen en begrijp de inhoud.

Ik heb voldoende tijd gekregen om erover na te denken en het te bespreken met een persoon naar keuze, zoals mijn arts of een familielid.

Ik heb de kans gekregen om al mijn vragen aan mijn arts te stellen en heb duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan dit medisch noodprogramma vrijwillig is en dat ik vrij ben om mijn deelname aan dit programma stop te zetten zonder dat dit invloed heeft op mijn samenwerking met het medisch team dat verantwoordelijk is voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat tijdens mijn deelname aan dit programma persoonlijke gegevens zoals mijn leeftijd, geboortejaar, geslacht en gewicht kunnen worden verzameld en kunnen worden gedeeld met BMS. Ik ga ermee akkoord dat mijn persoonlijke gegevens worden verwerkt zoals beschreven in de paragraaf 'Bescherming van vertrouwelijkheid' van dit document.

Ik heb een kopie ontvangen van de informatie voor de patiënt en van het formulier voor geïnformeerde toestemming.

Mijn toestemming is van toepassing op alle informatie in dit formulier voor geïnformeerde toesteming.

## IK GA AKKOORD MET EEN DEELNAME AAN DIT MEDISCH NOODPROGRAMMA OP VRIJWILLIGE BASIS

Naam van de patiënt

Handtekening van de patiënt

Datum

Naam en hoedanigheid van de wettelijke vertegenwoordiger of getuige (indien van toepassing)

Handtekening van de wettelijke vertegenwoordiger of getuige (indien van toepassing)

Datum

Naam van de behandelende arts

Handtekening van de behandelende arts

Datum

**Programme médical d'urgence ipilimumab (YERVOY) ® en combinaison avec nivolumab (Opdivo®) pour le traitement du cancer colorectal métastatique mismatch repair deficient ou microsatellite instability-high chez les patients adultes dans les contextes suivants :**

**- traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique ;**

**- traitement du cancer colorectal métastatique après une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine.**

**Commanditaire de ce programme médical d'urgence :**

Bristol Myers Squibb (BMS)

Avenue de Finlande 4,

1420 Braine-l'Alleud, Belgique

Téléphone : +32 2 352 76 11

**Médecin responsable** :

Dr. Guy Vanavermaete

Bristol Myers Squibb (BMS)

Avenue de Finlande 4,

1420 Braine-l'Alleud, Belgique

Téléphone : +32 2 352 76 11

Courriel : Guy.Vanavermaete@bms.com

## 1. Informations nécessaires à votre décision de participer

### Introduction

Vous êtes invité à participer à un programme médical d'urgence (MNP) parce que votre médecin vous a suggéré de vous traiter avec le médicament YERVOY® (Ipilimumab) car vous êtes un patient atteint d'un cancer du côlon/rectum métastasé avec un statut MSI-H/dMMR.

YERVOY® (Ipilimumab) agit en inhibant CTLA-4, un point de contrôle du système immunitaire humaine.

Ce formulaire de consentement contient des informations qui peuvent vous aider à décider si vous souhaitez commencer ce traitement. Avant d'accepter le traitement, il est important que vous lisiez et compreniez les informations sur le médicament ci-dessous. Si vous avez des questions sur ce médicament, ne prenez pas la décision de commencer le traitement avant d'avoir répondu à toutes vos questions. Vous pouvez discuter de votre décision avec vos amis et votre famille. Votre médecin traitant vous expliquera le traitement et répondra à toutes vos questions.

### À propos de ce programme médical d'urgence

YERVOY® a été développé par BMS, le promoteur de ce programme, **en association avec le OPDIVO**® pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) dans les situations suivantes :

- Traitement de première intention du cancer colorectal non résécable ou métastatique ;
- Traitement du cancer colorectal métastatique après une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine

L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis ont approuvé YERVOY® pour le traitement des patients atteints de mCCR MSI-H/dMMR. Cependant, YERVOY® n'a pas encore été remboursé en Belgique.

YERVOY® contient l'ingrédient actif Ipilimumab. Il s'agit d'un type d'immunothérapie contre CTLA-4 connu sous le nom « d'inhibiteur de point de contrôle immunitaire ».

Le cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H signifie que le cancer du côlon (colorectal) s'est propagé à d'autres parties du corps. Dans ce type de cancer, il y a un problème dans la façon dont le corps répare les erreurs de l'ADN. Normalement, le corps serait capable de réparer les petites erreurs dans l'ADN, mais cela ne fonctionne pas bien avec ce cancer. C'est ce qu'on appelle le « dMMR ». De plus, le cancer présente de nombreux petits changements dans l'ADN, ce qu'on appelle « MSI-H ».

Les symptômes peuvent varier selon l'endroit où le cancer s'est propagé dans le corps. Voici quelques symptômes courants que les gens peuvent ressentir : problèmes intestinaux**,** sang dans les selles**,** douleur ou inconfort abdominal**,** perte de poids, fatigue**, perte d'appétit,** jaunisse et douleur à d'autres endroits du corps.

YERVOY® est un traitement qui aide le système immunitaire à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses. Dans le cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H, qui présente de nombreuses erreurs d'ADN, YERVOY® peut aider en renforçant le système immunitaire. Il bloque une protéine (CTLA-4) qui inhibe normalement les globules blancs (lymphocytes T) afin qu'ils puissent mieux attaquer le cancer.

YERVOY® est souvent utilisé en association avec une autre immunothérapie, le OPDIVO® (nivolumab). Cette combinaison peut augmenter les chances de réduire le cancer. L'objectif est de lutter contre le cancer à long terme, même après l'arrêt du traitement.

Étant donné que YERVOY® n'est pas encore remboursé en Belgique pour les patients atteints de mCCR MSI-H/dMMR, un programme médical d'urgence a été lancé par BMS afin de mettre YERVOY® à la disposition des patients qui, comme vous, peuvent bénéficier du traitement et pour lesquels aucun traitement alternatif approuvé n'est disponible. Ce programme médical d'urgence sera mis à la disposition des patients dans les conditions stipulées jusqu'à ce que YERVOY® soit remboursé en Belgique ou jusqu'à ce que BMS décide d'interrompre le programme.

Lorsque YERVOY® sera remboursé, les patients participant à ce programme passeront au produit commercial.

Le traitement par YERVOY® doit être utilisé en association avec OPDIVO®, OPDIVO® est disponible dans le commerce et remboursé pour l'indication ci-dessus.

## Traitement avec ce médicament

Au cours de votre participation à ce programme médical d'urgence, vous serez surveillé de près par votre médecin et le personnel médical. Votre médecin est responsable de l'instauration et du suivi du traitement.

Si vous acceptez de participer à ce programme, vous recevrez une administration intraveineuse de YERVOY et d'OPDIVO toutes les 3 semaines pendant la phase d'association

à une dose de 1 mg/kg et 3 mg/kg respectivement pour un total de 4 administrations. Par la suite, vous passerez en monothérapie avec OPDIVO pour une durée maximale de 2 ans.

Si vous n'êtes pas sûr de la façon de prendre ce médicament, parlez-en à votre médecin.

Vous devrez prendre YERVOY® aussi longtemps que votre médecin vous l'aura dit. Il s'agit d'un traitement à long terme. Si vous ressentez des effets indésirables (également appelés effets secondaires) pendant que vous prenez YERVOY®, votre médecin peut suspendre le traitement temporairement ou définitivement.

Votre médecin vérifiera votre état de santé général avant et pendant le traitement par YERVOY®.

Si vous êtes une femme qui pourrait tomber enceinte, votre médecin peut effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par YERVOY®. De plus, il peut vous être demandé d'utiliser au moins 2 mesures contraceptives.

**Quelles sont les informations à connaître avant de prendre YERVOY® :**

**Ne prenez jamais YERVOY®**

- Si vous êtes allergique à l'ipilimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.
- Si vous êtes enceinte ou une femme en âge de procréer, et que vous n'utilisez pas de contraception efficace.

Demandez à votre médecin si le médicament que vous prenez vous empêche de prendre de YERVOY®.

**Avertissements et précautions**

**Effets secondaires liés au système immunitaire**

Des effets secondaires liés au système immunitaire peuvent survenir lors de l'utilisation de YERVOY® en association avec OPDIVO®. Ceux-ci s'améliorent ou disparaissent avec un traitement approprié, y compris l'instauration de corticostéroïdes et des ajustements de traitement. Les effets secondaires liés au système immunitaire sont plus fréquents lorsque le OPDIVO® est administré en association avec YERVOY® par rapport au OPDIVO® en monothérapie.

Des effets secondaires cardiaques et pulmonaires, y compris une embolie pulmonaire, ont également été signalés avec le traitement combiné. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue à l'égard des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que des signes cliniques, des symptômes et des anomalies de laboratoire évocateurs de troubles électrolytiques et de déshydratation avant le traitement et périodiquement pendant le traitement. YERVOY® en association avec le OPDIVO® doit être arrêté en cas d'effets indésirables cardiaques et pulmonaires graves potentiellement mortels ou récurrents.

Les patients doivent être surveillés en permanence (au moins pendant 5 mois après la dernière dose), car une réaction indésirable à YERVOY® en association avec le OPDIVO® peut survenir à tout moment, à la fois pendant le traitement et après l'arrêt du traitement.

**Autres médicaments et YERVOY®**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez actuellement d'autres médicaments, ou si à l'avenir vous en prenez d'autres.

En effet, certains autres médicaments peuvent affecter le mode d'action de YERVOY®. Certains autres médicaments peuvent augmenter les niveaux de YERVOY® dans votre corps et augmenter le développement d'effets secondaires, qui peuvent être graves. Certains autres

médicaments peuvent réduire les niveaux de YERVOY® dans votre corps et éventuellement réduire les effets bénéfiques de YERVOY®.

Votre médecin décidera si la dose doit être ajustée.

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques au départ, avant le début du traitement par YERVOY®, doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de YERVOY®. Cependant, des corticostéroïdes systémiques ou d'autres médicaments immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par le YERVOY® pour traiter les effets secondaires liés au système immunitaire. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques après l'instauration du traitement par YERVOY® ne semble pas affecter l'efficacité de YERVOY®.

**Anticoagulants**

L'utilisation d'anticoagulants est connue pour augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Étant donné que l'hémorragie gastro-intestinale est un effet secondaire de YERVOY®, les patients prenant des anticoagulants en concomitance doivent être étroitement surveillés.

Si vous n'êtes pas sûr de prendre l'un des médicaments ci-dessus, demandez à votre médecin. Avant de modifier l'utilisation ou la dose d'un médicament, ou de prendre un nouveau médicament, informez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez aucun des médicaments ci-dessus occasionnellement (pas régulièrement) car cela pourrait affecter la quantité de YERVOY® dans votre corps.

**Grossesse et allaitement**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de YERVOY® sur la fertilité. Ainsi, l'effet de YERVOY® sur la fertilité masculine et féminine est inconnu. Il est recommandé d'utiliser au moins 2 mesures contraceptives.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte, si vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte.

On ne sait pas si YERVOY® est excrété dans le lait maternel. L'excrétion des IgG dans le lait maternel est généralement limitée, et les IgG ont une faible biodisponibilité orale. On ne s'attend pas à ce qu'une exposition systémique importante du nourrisson soit importante, et aucun effet sur le nourrisson ou le nourrisson allaité n'est prévu.

Cependant, en raison du risque d'effets secondaires chez les nourrissons allaités, il faut décider s'il faut interrompre l'allaitement ou le traitement par YERVOY®, en tenant compte à la fois des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement par YERVOY® pour la femme.

**Conduite et utilisation de machines**

YERVOY® a un léger impact sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison des effets secondaires potentiels tels que la fatigue, il est conseillé aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines jusqu'à ce qu'ils soient sûrs que YERVOY® n'a pas d'effets indésirables sur eux.

**Que se passe-t-il si de nouvelles informations sont disponibles ?**

Dans certains cas, de nouvelles informations sur le médicament que vous prenez peuvent être disponibles. Si cela se produit, votre médecin vous informera et discutera avec vous si vous souhaitez poursuivre le traitement.

- Si vous décidez de poursuivre le traitement, il vous sera demandé de signer une nouvelle version adaptée de ce formulaire de consentement.

- Si vous décidez d'interrompre le traitement, votre médecin veillera à ce que vous continuiez à recevoir le traitement de la meilleure façon possible, et cette décision n'affectera pas votre relation avec votre médecin.

De plus, votre médecin peut décider, sur la base de nouvelles informations, qu'il est préférable d'arrêter le traitement. Si tel est le cas, il vous en expliquera les raisons et veillera également à ce que vous soyez traité de la meilleure façon possible.

**Participation volontaire et retrait de votre consentement**

Votre décision de commencer ce traitement est entièrement volontaire.

Même si vous décidez de commencer un traitement, vous êtes libre d'arrêter le traitement à tout moment, sans avoir à vous justifier. Votre décision d'arrêter le traitement s'appelle le « retrait du consentement ».

Discutez de tout retrait de votre consentement avec votre médecin, qui le transmettra à BMS. La décision d'arrêter le traitement n'affectera pas votre relation avec votre médecin.

Votre médecin peut également décider d'arrêter votre traitement s'il estime que c'est dans votre intérêt ou si vous ne suivez pas les instructions données pour participer à ce programme médical d'urgence.

**Arrêt du traitement**

La durée du traitement doit être conforme aux preuves disponibles. Vous pouvez continuer à utiliser YERVOY® dans le cadre de ce programme aussi longtemps que votre médecin pense qu'il vous sera bénéfique, jusqu'à 2 ans.

Cependant, le traitement peut être arrêté, même sans votre consentement, dans les cas suivants :

- Si votre maladie s'aggrave,
- S'il apparaît que vous ne pouvez pas bien tolérer le médicament en raison d'effets secondaires graves,
- Si vous ne suivez pas les instructions données,
- Si de nouvelles informations indiquent que vous ne bénéficiez plus du traitement,
- Si vous n'êtes pas en mesure de donner votre consentement volontairement et consciemment, ou
- Si votre médecin décide qu'il est préférable pour vous d'arrêter le traitement.

Si le traitement est arrêté, votre médecin s'assurera que vous continuiez à recevoir les meilleurs soins.

**Si vous participez à ce programme**

Si vous choisissez de participer à ce programme médical d'urgence, nous vous demandons de suivre complètement et attentivement les instructions données par votre médecin.

Ne cachez pas d'informations sur votre maladie, les médicaments que vous prenez, les symptômes que vous ressentez ou toute condition qui pourrait affecter le traitement.

Informez immédiatement votre médecin si vous êtes invité à participer à un autre programme médical ou à un autre essai clinique, afin que vous puissiez discuter avec lui d'une éventuelle participation et que vous puissiez décider ensemble si votre participation au programme décrit ici doit être interrompue.

**Coût de la participation**

BMS distribue YERVOY® gratuitement pendant la durée de ce programme médical d'urgence.

Toutes les autres interventions, examens et médicaments nécessaires qui peuvent être nécessaires dans le cadre de ce programme sont soumis aux critères de remboursement habituels. Cela concerne également l'utilisation d'OPDIVO® en phase d'association et en monothérapie.

Vous ne recevrez aucune compensation financière pour votre participation à ce programme.

**Évaluation par un comité d'éthique**

Ce programme a été évalué par un comité d'éthique indépendant et par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) et a donné un avis favorable au processus proposé pour ce programme.

L'évaluation par le comité d'éthique indépendant et par l'AFMPS ne doit en aucun cas être considérée comme une incitation à participer à ce programme médical d'urgence.

**Protection de la confidentialité**

Votre participation à ce programme signifie que vous acceptez que votre médecin recueille des informations vous concernant qui peuvent être partagées avec BMS, le sponsor de ce programme.

**Rôle de votre médecin**

Si vous avez des questions sur l'utilisation de vos données, veuillez contacter votre médecin.

Votre médecin a un devoir de confidentialité en ce qui concerne les données collectées. Cela signifie qu'il s'engage, d'une part, à ne jamais divulguer votre nom dans le cadre d'une publication ou d'une conférence et, d'autre part, à crypter vos informations avant que vos données ne soient partagées avec BMS (votre identité sera remplacée par un code d'identification dans le programme qui ne contient aucune information personnelle).

Votre médecin et son équipe seront donc les seuls à pouvoir établir un lien entre votre dossier médical et les données transmises dans le cadre de ce programme. Les données personnelles transmises (âge, année de naissance, sexe, poids) ne contiendront aucune combinaison d'éléments permettant de vous identifier.

**Rôle du parrain de ce programme**

Si vous avez des questions concernant l'utilisation de vos données, vous pouvez contacter BMS, le sponsor de ce programme, via EUDPO@BMS.com.

L'administrateur des données de recherche désigné par le sponsor ne sera pas en mesure de vous identifier sur base des données transmises. Cette personne est responsable de la collecte de toutes les données partagées par tous les médecins participant à ce programme ainsi que du traitement et de la protection des données conformément à la loi belge sur la protection de la vie privée (la loi belge du 30 juillet 2018 sur la protection des données).

Afin de contrôler la qualité du programme, votre dossier médical peut être examiné par des personnes tenues au secret professionnel et désignées par la commission d'éthique, par le parrain du programme ou par un auditeur indépendant. En tout état de cause, cet examen de votre dossier médical ne pourra avoir lieu dans un hôpital que sous la responsabilité de votre médecin et sous la surveillance de l'un des membres du personnel désigné par celui-ci.

Les données (cryptées) peuvent être partagées avec les autorités réglementaires belges, les comités d'éthique compétents ou d'autres médecins et/ou organisations qui collaborent avec le sponsor.

Elles peuvent également être partagées avec d'autres sites du Sponsor (et des sites qui travaillent pour ou avec le Sponsor) en Belgique et dans d'autres pays où les normes de protection des données personnelles peuvent être différentes ou moins strictes. Ces transferts peuvent être effectués sur base des règles d'entreprise contraignantes du sponsor (les

procédures mises en place par le sponsor), qui peuvent être consultées sur le site web du sponsor.

**Utilisation de vos informations personnelles dans le cadre de ce programme**

Votre consentement à participer à ce programme implique donc également votre consentement à l'utilisation de vos données cryptées aux fins décrites ici et au transfert de vos données aux personnes et organismes mentionnés dans le présent document.

Le commanditaire n'utilisera que les renseignements recueillis dans le cadre de ce programme. Le commanditaire a établi des procédures strictes pour protéger la vie privée et la confidentialité afin de s'assurer que votre vie privée n'est pas violée.

Si vous retirez votre consentement à participer à ce programme, les données qui ont été cryptées jusqu'à ce moment seront conservées. Cependant, aucune nouvelle donnée ne sera partagée avec le sponsor.

Le formulaire de consentement à jour (qui contient votre nom, prénom et signature) sera conservé par votre médecin dans vos dossiers médicaux et ne sera pas partagé avec le promoteur.

Toutes les données collectées dans le cadre de ce programme seront conservées pendant au moins 10 ans.

**Contact**

Si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur ce programme médical d'urgence, si vous éprouvez des problèmes ou si vous êtes inquiet, assurez-vous de contacter votre médecin ou un membre de son équipe.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de vos données, veuillez contacter votre médecin.

Ne signez pas ce formulaire de consentement avant d'avoir eu l'occasion de discuter de vos questions et d'avoir reçu des réponses claires.

**Programme médical d'urgence ipilimumab (YERVOY) ® en combinaison avec nivolumab (Opdivo®) pour le traitement du cancer colorectal métastatique mismatch repair deficient ou microsatellite instability-high chez les patients adultes dans les contextes suivants :**

**- traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique ;**

**- traitement du cancer colorectal métastatique après une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine.**

Commanditaire de ce programme médical d'urgence :

Bristol Myers Squibb (BMS)

Avenue de Finlande 4,

1420 Braine-l'Alleud, Belgique

Médecin responsable :

Dr. Guy Vanavermaete, BMS

Avenue de Finlande 4

1420 Braine-l'Alleud, Belgique

## 2. Consentement éclairé

**Patient**

Je déclare avoir été informé de la nature, de l'objet et de la durée de ce programme médical d'urgence, ainsi que des risques et des avantages potentiels et de ce que l'on attend de moi.

J'ai lu le document d'information et j'en comprends le contenu.

On m'a donné suffisamment de temps pour y réfléchir et en discuter avec une personne de mon choix, comme mon médecin ou un membre de ma famille.

J'ai eu l'occasion de poser toutes mes questions à mon médecin et j'ai reçu des réponses claires à mes questions.

Je comprends que ma participation à ce programme médical d'urgence est volontaire et que je suis libre de cesser ma participation à ce programme sans affecter ma collaboration avec l'équipe médicale responsable de ma santé.

Je comprends que lors de ma participation à ce programme, des données personnelles telles que mon âge, mon année de naissance, mon sexe et mon poids peuvent être collectées et partagées avec BMS. J'accepte que mes données personnelles soient traitées comme décrit dans la section « Protection de la confidentialité » du présent document.

J'ai reçu une copie de l'information pour le patient et du formulaire de consentement éclairé.

Mon consentement s'applique à toutes les informations contenues dans ce formulaire de consentement éclairé.

## JE M'ENGAGE À PARTICIPER À CE PROGRAMME MÉDICAL D'URGENCE SUR UNE BASE VOLONTAIRE

Nom du patient

Signature du patient

Date

Nom et qualité du représentant légal ou du témoin (le cas échéant)

Signature du représentant légal ou du témoin (le cas échéant)

Date

Nom du médecin traitant

Signature du médecin traitant

Date