

Information au patient et formulaire de consentement éclairé

Programme d'usage compassionnel relatif au siponimod pour le traitement de patients adultes diagnostiqués avec la forme progressive secondaire de la sclérose en plaques (SPPS), active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire pour lesquels il n'existe actuellement aucun traitement alternatif acceptable.

Promoteur du programme

Novartis Pharma sa

Personne de contact pour information

Nom: Mieke Jansen

Adresse: Medialaan 40
1800 Vilvorde
Belgique

Tél.: 02/2461758.

E-mail: Medical-1.Affairs@novartis.com

Information au patient et formulaire de consentement éclairé

Vous êtes invité(e)

à participer librement au programme d'usage compassionnel relatif au médicament siponimod, car vous faites partie d'un groupe de patients souffrant de la forme active de la sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS), ayant besoin d'un traitement permettant de prévenir la progression de l'invalidité et pour lequel il n'existe actuellement aucun traitement alternatif acceptable.

Le siponimod est un produit développé par Novartis Pharmaceuticals qui a fait l'objet d'études sur des patients atteints de la forme progressive secondaire de la sclérose en plaques. Le dossier concernant le traitement par siponimod pour les personnes atteintes de votre pathologie a reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments.

Le siponimod sera mis à disposition des patients qui ont un besoin médical, et cela via le programme d'usage compassionnel.

Le siponimod est un modulateur sélectif du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) (agoniste sélectif du récepteur S1P1/S1P5) dont le rôle est de diminuer le nombre de lymphocytes dans le sang. Le siponimod se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé à prendre une fois par jour par voie orale. Il existe des comprimés à 0,25 mg pour la période de titration, ainsi qu'à 1 mg et 2 mg pour la période d'entretien. Le choix de la concentration de siponimod durant la période de maintenance sera dépendant de votre génotype. Les résultats obtenus à l'issue des études cliniques de phase III ont montré que le traitement par siponimod a permis de diminuer le risque de progression du handicap dans un groupe de patients atteints de SPPS par rapport à un groupe de patients atteints de SPPS recevant le placebo (médicament sans principe actif donc inefficace pour traiter la maladie, qui se présente sous forme de comprimés similaires à ceux du siponimod) avec un profil d'innocuité analogue entre les deux groupes.

Avant de participer, vous devez connaître l'objectif et le déroulement de ce programme. Veuillez lire attentivement et intégralement cette note d'information et parlez-en librement avec la personne de votre choix, par exemple un ami ou un parent. Vous pouvez poser toutes vos questions à votre médecin traitant ou au personnel traitant.

Ce programme d'usage compassionnel a été soumis à la Commission d'éthique médicale.

Objectif de ce programme

Le siponimod est un nouveau médicament développé par le laboratoire pharmaceutique Novartis, qui n'est actuellement pas encore disponible sur le marché belge (vous ne pouvez donc pas obtenir ce médicament sur ordonnance ni l'acheter).

L'objectif de ce programme vise à mettre le siponimod à disposition de patients adultes qui souffrent de la forme active de la sclérose en plaques progressive secondaire qui nécessitent un traitement, et pour lesquels il n'existe actuellement aucun traitement alternatif acceptable.

Ce programme vous propose d'utiliser gratuitement ce traitement à titre de médicament prescrit pour nécessité médicale.

Quelles sont les données collectées avant et pendant votre participation à ce programme ?

Si vous acceptez de participer à ce programme, vous serez invité(e) à signer le formulaire de consentement éclairé ci-joint avant de pouvoir commencer le traitement par siponimod.

Votre médecin traitant parcourera vos antécédents médicaux et votre état médical actuel afin de vérifier si vous êtes éligible pour recevoir le siponimod. Un point important ici est la métabolisation du produit. Certains patients bénéficieront d'une dose de 1mg de siponimod, d'autres de la dose de 2mg, en fonction du génotype du gène CYP2C9. En raison de leur génotype certains patients ne métaboliseront pas suffisamment le siponimod et ne pourront donc pas recevoir le produit. Votre médecin demandera une analyse génétique de l'allèle CYP2C9 à partir d'un échantillon de cellules buccales. La participation au programme décrit ici ne peut avoir lieu que si les résultats de ce test sont connus. Votre médecin vous demandera, également, de lui dresser la liste des médicaments que vous prenez actuellement.

Pendant le traitement, il vous sera demandé de vous rendre régulièrement en consultation chez le médecin traitant.

Prise du médicament prescrit pour nécessité médicale

Si vous acceptez de participer à ce programme et si vous répondez aux critères d'éligibilité, vous recevrez le siponimod.

Vous êtes éligible pour participer à ce programme à condition de répondre à tous les critères d'inclusion :

1. Vous êtes une personne adulte acceptant de donner votre consentement éclairé par écrit (des études cliniques de phase III permettant de prouver l'efficacité du traitement ont été menées auprès d'une population âgée de 18 à 61 ans, y compris au début de l'étude)
2. Vous avez été diagnostiqué(e) avec une SPPS active résultant d'une sclérose en plaques initiale de forme rechutes-rémissions et vous répondez aux critères de diagnostic publiés pour cette maladie.
3. Vous êtes un(e) patient(e) en ambulatoire dont le score EDSS \leq 6,5
4. Vous ne disposez d'aucun traitement alternatif comparable ou satisfaisant pour le SEP-SP.
5. Le génotype du gène CYP2C9 a été déterminé.
6. Il n'existe actuellement aucun traitement acceptable par un médicament approuvé et disponible sur le marché, conforme aux directives cliniques d'efficacité et d'innocuité.

Les directives générales relatives à la prise de ce médicament se présentent comme suit :

Le siponimod doit être initié par un médecin ayant l'expérience dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques.

Avant le début du traitement, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage du CYP2C9 afin de déterminer leur statut de métaboliseur pour le CYP2C9.

Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*3*3, le siponimod ne doit pas être utilisé.

Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, la dose d'entretien recommandée est de 1 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant tous les autres génotypes du CYP2C9, la dose d'entretien recommandée de siponimod est de 2 mg.

Mayzent se prend une fois par jour.

Le schéma posologique du siponimod débute par la prise d'un comprimé de 0,25 mg les Jours 1 et 2, suivi par la prise d'une dose de 0,5 mg (2 comprimés de 0,25 mg) le Jour 3, de 0,75 mg le Jour 4 (3 comprimés de 0,25 mg) et de 1,25 mg le Jour 5 (5 comprimés de 0,25 mg). La dose journalière souhaitée de 2,0 mg de siponimod est atteinte au Jour 6.

Pour les patients avec une dose quotidienne souhaitée de 1,0 mg de siponimod (1 x 1 mg), celle-ci sera obtenue au jour 5.

Tableau schéma posologique du siponimod pour atteindre la dose journalière de 2,0 mg

Titration	Dose de titration	Posologie de titration	Dose
Jour 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Jour 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Jour 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	DOSE DE TITRATION
Jour 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Jour 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Jour 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	DOSE D'ENTRETIEN

¹ Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, la dose d'entretien recommandée est de 1 mg une fois par jour. Une exposition additionnelle de 0,25 mg le 5^{ème} jour ne remet pas en cause la sécurité du patient.

Pendant la période de titration de 5 jours, il est conseillé de prendre le comprimé de siponimod le matin, au cours ou en dehors du petit-déjeuner.

Il est essentiel de prendre le médicament conformément aux instructions du médecin. Veuillez indiquer au personnel traitant l'ensemble des médicaments que vous prenez pendant votre participation à ce programme. Veuillez informer le personnel traitant de l'arrêt d'un médicament que vous preniez auparavant. Veuillez prévenir le médecin ou le personnel traitant si vous présentez des symptômes inhabituels.

Conservez le médicament en lieu sûr et conformément aux instructions de votre médecin. Tenir

hors de la vue et de la portée des enfants. Ce médicament est à usage personnel uniquement.

Vous devez vous rendre chez votre médecin traitant selon les dates fixées afin qu'il puisse suivre l'évolution de votre maladie. Votre médecin traitant effectuera des contrôles à intervalles de temps réguliers pour évaluer votre réponse au traitement. L'utilisation de siponimod peut, également, être totalement arrêtée si votre médecin traitant le juge nécessaire. Votre médecin traitant se servira de son expertise clinique, tout en tenant compte de l'effet du traitement, pour prendre une décision.

Au terme du programme ou si vous quittez ce programme, vous devrez restituer au médecin tous les médicaments à base de siponimod qu'il vous reste.

Quelle est la durée de ce programme ?

Le siponimod sera mis à disposition des patients dans le cadre de ce programme d'usage compassionnel, à titre individuel, en fonction des critères d'inclusion de ce programme. De plus, vous recevrez ce traitement par siponimod aussi longtemps que vous en tirerez des bénéfices. Si votre médecin estime que ce traitement n'est pas suffisamment efficace dans votre cas, il vous faudra l'arrêter.

Le Siponimod sera fourni gratuitement et individuellement à chaque patient par Novartis Pharma N.V. jusqu'à ce que le produit soit disponible sur le marché Belge dans l'indication prévue ou jusqu'à ce que l'examen clinique du médecin traitant ne démontre que le patient n'a plus d'avantage à continuer le traitement (par exemple une efficacité insuffisante).

Le programme s'arrête quand une décision concernant le remboursement est prise ou le 1er juillet 2021, selon la première éventualité.

Si vous décidez à un moment donné de quitter le programme d'usage compassionnel, il convient d'en informer votre médecin traitant ou le personnel traitant. Ils veilleront à appliquer les procédures appropriées.

Si vous décidez non seulement d'interrompre le traitement, mais aussi de ne plus être contacté(e) par le médecin traitant ou le personnel traitant, vous pouvez retirer votre consentement. Il est essentiel que votre médecin traitant en soit informé. Vous pourrez vous entretenir avec lui à propos de votre traitement ultérieur. Si vous choisissez de retirer votre consentement, cela n'aura aucune répercussion sur vos soins médicaux.

Quels sont les risques et désagréments éventuels du siponimod ?

Les effets indésirables éventuels, décrits ci-dessous, proviennent d'une évaluation des données actuellement disponibles (données issues d'études de phase III). Contactez votre médecin dans les plus brefs délais si vous présentez l'un de ces effets indésirables pendant la prise du médicament.

Points d'attention

L'effet sur le système immunitaire du siponimod, à savoir la réduction des lymphocytes périphériques, peut augmenter le risque d'infections. Avant le début du traitement, une

numération sanguine complète au cours des six derniers mois doit être disponible et il est recommandé de refaire le test périodiquement pendant le traitement. En cas d'infection active grave, le traitement doit être différé jusqu'à la résolution. Au cours du programme de développement du siponimod, un cas de méningite à cryptocoque et des infections herpétiques virales ont été signalés, mais aucune leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été rapportée jusqu'à présent. Les patients sans antécédents de varicelle confirmés par un médecin ou sans documentation d'un programme complet de vaccination contre le virus varicelle-zona doivent être soumis à un test de dépistage d'anticorps dirigés contre le virus varicelle-zona avant le début du traitement par siponimod. Un traitement complet par le vaccin contre la varicelle est recommandé aux patients à anticorps négatifs avant le début du traitement par siponimod, après quoi l'initiation du traitement doit être différée d'un mois afin de permettre au vaccin de produire son plein effet.

L'utilisation de certains vaccins (vivants atténués) doit être évitée chez les patients prenant du siponimod et pendant les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement. Les vaccins peuvent être moins efficaces s'ils sont administrés pendant le traitement par siponimod. L'arrêt du traitement est recommandé 1 semaine avant la vaccination prévue jusqu'à 4 semaines après.

Dans une étude au cours de la phase de développement, le carcinome basocellulaire était le néoplasme le plus fréquent et son incidence était similaire dans le groupe de patients traités par siponimod à 2 mg (1,01%, 12 patients) par rapport au groupe de patients non traités (1,23%, 7 patients). Cependant, d'autres tumeurs malignes de la peau, y compris le mélanome, ont également été rapportées chez des patients traités par siponimod et chez des patients traités par le même modulateur S1P pendant un traitement de longue durée. Les patients traités par siponimod doivent être mis en garde contre l'exposition au soleil sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante avec le rayonnement UV B ou la photochimiothérapie au PUVA.

Effets indésirables du siponimod exprimés en pourcentage des effets indésirables dans l'étude

Effet indésirable	siponimod 2 mg n = 1099 %	placebo (pas de traitement) n = 546 %	catégorie de fréquence
Infections et affections parasitaires			
Infection par le virus de l'herpès	2,5	0,7	Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)			
Macule avec mélanocytes	4,9	2,9	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Taux faible de lymphocytes (type de globules blancs) dans le sang	1,3	0,0	Fréquent
Affections du système nerveux			
Maux de tête	15,2	13,9	Très fréquent
Vertiges	6,8	4,8	Fréquent
Crise d'épilepsie	1,7	0,4	Fréquent
Tremblements	1,6	0,5	Fréquent
Affections oculaires			
Œdème maculaire	1,8	0,2	Fréquent
Affections cardiaques			
Ralentissement du rythme cardiaque	6,2	3,1	Fréquent
Bloc auriculo-ventriculaire (1 ^{er} et 2 ^e degrés)	1,6	0,7	Fréquent
Affections vasculaires			
Hypertension artérielle	12,6	9,0	Très fréquent
Affections gastro-intestinales			
Nausées	6,7	3,5	Fréquent
Diarrhée	6,4	4,2	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleurs dans les membres	6,3	4,0	Fréquent
Affections générales et anomalies au site d'administration			
Œdème périphérique	8,1	4,4	Fréquent

Effet indésirable	siponimod 2 mg n = 1099 %	placebo (pas de traitement) n = 546 %	catégorie de fréquence
Faiblesse générale	2,5	1,3	fréquent
Examens médicaux			
Augmentation des taux lors des tests de la fonction hépatique	11,3	3,1	Très fréquent
Diminution des taux lors des tests de la fonction respiratoire	1,5	0,5	fréquent

Fréquent : touche $\geq 1/100$ à $< 1/10$ des patients

Très fréquent : touche $\geq 1/10$ des patients

D'autres effets indésirables peuvent apparaître dont on ignore actuellement l'existence. Tous les médicaments sont susceptibles de provoquer chez certains patients des réactions allergiques.

Quelles sont les personnes exclues de ce programme ?

1. Exclusions en ce qui concerne la maladie
 - a. Sclérose en plaques rechutes-rémissions (SEP-RR)
 - b. Sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP)
 - c. Sclérose en plaques secondaire progressive non active
2. État de santé interdisant l'inclusion, comme des analyses de biologie clinique anormales ou des maladies sous-jacentes
 - a. Patients atteints d'une maladie chronique évolutive ou stable du système immunitaire mais traitée, autre que la SEP (p. ex. polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, syndrome de Sjögren, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, etc.), ou atteints d'un syndrome d'immunodéficience avéré (SIDA, immunodéficience héréditaire, immunodéficience induite par des médicaments)
 - b. Infections actives sévères. Les patients atteints d'une infection sévère ne devront être inclus qu'après la résolution totale de celle-ci
 - c. Bloc AV du deuxième degré de type Mobitz II ou supérieur, maladie du sinus, bloc cardiaque sino-atrial ou allongement significatif de l'intervalle QT (QTc ≥ 500 ms).
 - d. Antécédents d'arrêt cardiaque, syncopes récidivantes, bradycardie symptomatique, maladie cérébro-vasculaire sévère, hypertension non contrôlée ou syndrome d'apnée du sommeil sévère non traité.
 - e. Maladie hépatique significative
 - f. Œdème maculaire en cours (les patients présentant des antécédents d'œdème maculaire résolu sont admis à l'inclusion dans ce programme)
 - g. Patients homozygotes pour CYP2C9*3 (génotype CYP2C9*3*3)
 - h. Patients dont les antécédents de varicelle n'ont pas été confirmés par un professionnel de santé ou qui ne sont pas documentés comme ayant reçu un protocole de vaccination

complet avec le vaccin contre la varicelle. Ceux-ci doivent être soumis à une détection des anticorps pour le virus de la varicelle-zona (VZV) avant le début du traitement par siponimod. Un protocole de vaccination complet avec le vaccin contre la varicelle est requis pour les patients négatifs suite au test de détection des anticorps avant de débiter le traitement par siponimod. Le début du traitement par siponimod doit être retardé d'un mois après la fin du protocole vaccinal en vue de permettre l'obtention d'un effet total de la vaccination.

- i. Antécédents d'hypersensibilité à des médicaments ou métabolites de classes chimiques similaires à celle du siponimod.
 - j. Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoque.
 - k. Cancers en évolution.
 - l. Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation), ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA)
3. Traitements antérieurs interdisant le recrutement :
- a. Natalizumab, médicaments immunosuppresseurs / chimiothérapeutiques (p. ex. azathioprine, méthotrexate) au cours des 6 mois précédant le recrutement
 - b. Rituximab, ofatumumab, ocrélizumab, cladribine ou cyclophosphamide au cours de l'année précédant le recrutement
 - c. Administration de mitoxantrone au cours des deux années précédant le recrutement, ou éléments prouvant une cardiotoxicité après l'administration de mitoxantrone, ou dose cumulée pendant toute la vie supérieure à 60 mg/m²
 - d. Alemtuzumab, radiothérapie du système lymphoïde, greffe de moelle osseuse ou autres traitements immunosuppresseurs dotés d'effets d'une durée potentielle supérieure à 6 mois, à un quelconque moment
4. Traitements concomitants interdisant le recrutement :
- a. Alemtuzumab, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, méthotrexate, mitoxantrone, natalizumab, rituximab, ofatumumab ou ocrélizumab en tant que traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs
 - b. Uniquement pendant l'instauration du traitement : antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol)
5. Présenter l'un des paramètres de biologie clinique suivants en dehors des plages autorisées :
- a. Alanine transaminase (ALAT), aspartate transaminase (ASAT) ou gamma-glutamyl transférase (GGT) au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
 - b. Numération des globules blancs (GB) < 3 500/mm³ (< 3,5 x 10⁹/l)
 - c. Numération des lymphocytes < 800/mm³ (< 0,8 x 10⁹/l)
 - d. Kaliémie > LSN
6. Participation à une précédente étude de recherche au cours des 30 jours précédant le recrutement ou dans un délai équivalent à cinq demi-vies du produit expérimental ou jusqu'à

ce que l'effet pharmacodynamique attendu soit revenu à la valeur initiale, selon le délai le plus long parmi ceux-ci

7. Critères relatifs à la grossesse et exigences de contraception
 - a. Femme enceinte ou allaitante, la grossesse étant définie comme l'état d'une femme après la conception jusqu'au terme de la gestation, confirmé par un dosage biologique positif de l'hCG (> 5 mUI/ml).
 - b. Femme en âge de procréer, définie comme toute femme physiologiquement en mesure de contracter une grossesse, SAUF si elle :
 - est une femme dont le(s) partenaire(s) a / ont subi une stérilisation par vasectomie ou par d'autres moyens.
 - utilise un moyen de contraception hautement efficace pendant la durée du traitement par siponimod et pendant au moins dix jours après l'arrêt du traitement par siponimod. Une méthode de contraception hautement efficace est définie comme une méthode dont le taux d'échec est inférieur à 1 % par an lorsqu'elle est utilisée constamment et correctement, comme les implants, les contraceptifs injectables, la pilule contraceptive combinée, certains dispositifs intra-utérins (DIU) ; l'abstinence périodique (p. ex. méthodes du calendrier, basée sur l'ovulation, symptothermique, post-ovulation) n'est pas admise.
 - observe une abstinence totale de rapports sexuels homme-femme (lorsque cela correspond au mode de vie habituel et privilégié du sujet, et si la réglementation locale l'autorise)
8. Incapacité à comprendre et à respecter les instructions et les exigences relatives au traitement.
9. Hypersensibilité à la substance active ou à la cacahuète, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique du RCP (voir protocole).

Si d'autres problèmes médicaux devaient survenir

Si, lors de consultations avant ou pendant le programme, d'autres problèmes médicaux devaient survenir, inconnus jusqu'à présent, il se peut que le médecin vous exclue du programme. Le cas échéant, il recherchera un autre traitement approprié pour vous.

Quels sont les avantages éventuels de ma participation ?

Si vous consentez à participer à ce programme, il se peut que le traitement par siponimod ait un effet favorable dans le traitement de votre maladie ou en réduise les symptômes.

Quels sont les droits des participants à ce programme ?

Si vous participez à ce programme de nécessité médicale, vous devez savoir que :

* Votre participation est **volontaire** et que vous devez signer un formulaire de consentement éclairé. Même après la signature du formulaire de consentement éclairé, vous avez le droit de mettre un terme à votre participation, à condition d'en informer votre médecin. Le retrait de votre consentement n'entraînera aucun désavantage ni aucune perte d'avantages. Votre

décision n'aura aucune répercussion sur votre traitement médical futur. De même, votre décision n'aura pas de répercussion sur les relations avec votre médecin traitant.

* Le médecin, le Comité d'éthique ou le promoteur du programme, Novartis Pharma sa, peuvent également à tout moment **mettre fin à votre participation au programme**, sans votre consentement. Les motifs éventuels de cette décision sont mentionnés ci-dessous:

- Vous ne respectez pas les instructions relatives à la participation au programme
- La poursuite du programme présenterait un risque pour votre santé
- Pendant le programme, il a été constaté que vous ne répondiez pas aux critères d'inclusion
- Vous êtes enceinte
- Il n'est pas dans votre intérêt de poursuivre le traitement par siponimod
- Le siponimod a été homologué en Belgique et est remboursé aux patients adultes. Vous recevrez, dans ce cas, une ordonnance pour obtenir le siponimod disponible sur le marché

* Votre **identité** et votre participation à ce programme resteront strictement confidentielles. Le médecin traitant codera vos données personnelles de sorte que votre identité ne soit jamais divulguée. Il se peut également que ces données soient transmises à des autorités publiques nationales et/ou internationales dans des pays à l'intérieur et en dehors de l'Espace économique européen, à la Commission d'éthique médicale, ainsi qu'à d'autres médecins et/ou organisations qui collaborent avec le promoteur de ce programme. Vos données peuvent, éventuellement, être transmises à d'autres filiales du promoteur en Belgique et dans d'autres pays où les normes en matière de gestion des données personnelles sont au moins équivalentes à celles en vigueur dans la législation belge.

Vos données médicales sont traitées manuellement ou par voie informatique (c.-à-d. par ordinateur). Ces données sont protégées contre toute utilisation illicite.

Vous avez le droit de demander au médecin traitant quelles données sont recueillies à votre sujet dans le cadre du programme et dans quel but. Vous avez, également, le droit de lui demander l'autorisation de consulter vos données personnelles et d'y apporter les éventuelles corrections nécessaires.

Pendant le programme, un minimum de données seront collectées :

- les données démographiques et l'histoire médicale à propos du traitement de la sclérose en plaques
- les caractéristiques de la maladie (EDSS, élévation, activité MRI, statut cognitif) au début du traitement par siponimod et lors de la demande de renouvellement de médicament (resupply) pour prouver les bénéfices toujours rencontrés du traitement.
- la durée du traitement et la dose, y compris la prévention des rechutes

La protection des données personnelles est soumise à la législation et à la réglementation en vigueur en matière de protection de la vie privée (Règlement général sur la protection des données (2016/679) (« **RGPD** »)), ainsi qu'à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient.

Pour toute question concernant vos données personnelles ou si vous souhaitez exercer l'un des droits susmentionnés, veuillez contacter le Délégué à la protection des données à l'adresse suivante : privacy.belgium@novartis.com.

Hormis les droits susmentionnés, vous pouvez également déposer une plainte auprès de l'autorité compétente en matière de protection des données.

Pour obtenir plus d'informations à ce sujet (voir annexe), veuillez consulter le document complet sur notre politique de confidentialité sur :

- <https://www.novartis.be/nl/privacybeleid>

Si votre participation au programme prend fin prématurément, votre consentement initial autorisera l'utilisation de vos données de programme se rapportant à la période pendant laquelle vous avez été inclus(e) dans ce dernier.

Quelles sont les obligations du participant à ce programme ?

* Vous devrez vous rendre **régulièrement** en consultation chez le médecin traitant afin qu'il puisse évaluer l'évolution de votre état de santé. Le médecin vous demandera comment vous vous sentez.

* Votre médecin traitant vous informera également sur certaines **limitations** par rapport à ce que vous pouvez faire ou non pendant le programme (comme décrit ci-dessus ; par exemple, vous ne pouvez pas prendre certains types de médicaments).

* Il est essentiel que vous preniez le **médicament** tel que prescrit par votre médecin traitant. Vous devez indiquer au personnel traitant tous les autres médicaments (médicament sur ordonnance ou non et préparations à base de plantes ou vitaminées) que vous prenez pendant le programme. Ceci est très important. Vous devez informer immédiatement votre médecin de tout symptôme inhabituel.

Formulaire de consentement éclairé

Programme d'usage compassionnel relatif au siponimod pour le traitement de patients adultes diagnostiqués avec une forme progressive secondaire de la sclérose en plaques pour lesquels il n'existe actuellement aucun traitement alternatif acceptable

Déclaration du (de la) patient(e) ou de son représentant légal :

Je soussigné(e), par la présente, confirme avoir été informé(e) sur le programme et avoir reçu une copie du document « Information au patient et formulaire de consentement éclairé ».

J'ai lu les informations et les ai comprises. J'ai eu suffisamment de temps pour considérer ma participation à ce programme et poser toutes mes questions.

Mon médecin m'a donné suffisamment d'informations sur les conditions et la durée du programme, ainsi que sur l'action et les effets indésirables de ce traitement.

- Je sais que ma participation à ce programme est entièrement volontaire et que je peux me retirer à tout moment du programme après en avoir informé mon médecin, sans que cela ne me porte le moindre préjudice.
- J'autorise les responsables du promoteur et les autorités de réglementation à accéder à mon dossier médical. Mes données médicales seront traitées de façon strictement confidentielle. Je suis informé(e) de l'objectif pour lequel ces données sont recueillies, traitées et utilisées dans le cadre de ce programme.
- Je donne mon accord sur la collecte, le traitement et l'utilisation de ces données médicales, tels que décrit dans la fiche d'information du patient. Je donne, également, mon consentement au transfert et au traitement de mes données dans d'autres pays que la Belgique.
- Je consens à l'utilisation de ces données médicales codées par le promoteur à d'autres fins de recherche, moyennant une nouvelle approbation par le Comité d'éthique médicale.
- Je consens de mon plein gré à participer à ce programme. Je suis disposé(e) à fournir toute information concernant mes antécédents médicaux, ma consommation de médicaments et ma participation éventuelle à d'autres études.
- Je consens à ce que mon médecin de famille et d'autres professionnels de santé impliqués dans mon traitement soient informés de ma participation à ce programme.

Nom du (de la) patient(e)

Signature

Date (en majuscules)

Déclaration du médecin :

Je soussigné(e) certifie, par la présente, que j'ai communiqué oralement toutes les informations nécessaires concernant ce programme, que j'ai donné un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement éclairé qui a été signé par les différentes parties, que je suis disposé(e) à répondre, le cas échéant, à toutes les questions supplémentaires et que je n'ai exercé aucune pression sur le (la) patient(e) pour participer à ce programme.

Nom (en majuscules)

Signature

Date

Patiënteninformatie en Toestemmingsformulier

Medischnoodprogramma met siponimod voor de behandeling van volwassen patiënten gediagnosticeerd met Secondaire Progressieve vorm van Multiple Sclerose (SPMS), met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken waarvoor geen aanvaardbare alternatieve behandeling voorhanden is.

Opdrachtgever van het programma

Novartis Pharma nv

Contactpersoon voor informatie

Naam: Mieke Jansen

Adres: Medialaan 40

1800 Vilvoorde

Belgium

Tel.: 02/2461758.

Email: Medical-1.Affairs@novartis.com

Patiënteninformatie en Toestemmingsformulier

U wordt uitgenodigd

om vrijwillig deel te nemen aan een medischenoodprogramma met het geneesmiddel siponimod omdat u behoort tot een groep van patiënten die lijdt aan een secundair progressieve vorm van multiple sclerose (SPMS) met ziekte-activiteit en die nood heeft aan een behandeling om de progressie in invaliditeit te voorkomen en waarvoor geen aanvaardbare alternatieve behandeling beschikbaar is.

Siponimod is een product van Novartis Pharmaceuticals dat werd onderzocht bij patiënten met secundaire progressieve vorm van multiple sclerose. Het dossier voor de behandeling met siponimod voor mensen met uw medische aandoening heeft een vergunning gekregen van het Europees Geneesmiddelenbureau om het op de geneesmiddelenmarkt te brengen in Europa. Siponimod wordt via dit programma ter beschikking gesteld aan patiënten met een medische nood, want het is momenteel nog niet op de markt beschikbaar in België.

Siponimod is een selectieve spingosine -1 fosfaat (S1P) receptor modulator (S1P1/S1P5 selectieve agonist) die zorgt voor een vermindering van het aantal lymfocyten in het bloed. Siponimod is een met een film omhulde tablet dat één maal per dag via de mond wordt ingenomen. Er zijn tabletten van 0.25mg voor de titratieperiode evenals van 1 mg en 2 mg voor de onderhoudsperiode. De keuze voor de concentratie siponimod tijdens de onderhoudsperiode is afhankelijk van uw genotype. De resultaten van de fase III klinische studies tonen aan dat siponimod het risico op slechte evolutie van de handicap doet afnemen in een groep van SPMS patiënten ten opzichte van een groep SPMS patiënten die placebo (niet werkzame stof die er hetzelfde uitziet als tabletten siponimod) gekregen heeft en dit met een gelijkaardig veiligheidsprofiel tussen beide groepen.

Voor u deelneemt, moet u weten waarom dit programma wordt uitgevoerd en wat het inhoudt. Lees de informatie zorgvuldig door en bespreek ze vrij met wie u ook wilt, bijvoorbeeld een vriend of familielid. Eventuele vragen kunt u stellen aan de behandelende arts of het behandelende personeel.

Dit medischenoodprogramma werd voorgelegd aan een Commissie voor Medische Ethiek.

Doel van dit programma

Siponimod is een nieuw geneesmiddel van de farmaceutische firma Novartis dat momenteel nog niet op de markt is in België (u kan het niet op voorschrift krijgen en/of kopen).

Het doel van dit programma is om siponimod ter beschikking te stellen aan volwassen patiënten die lijden aan secundaire progressieve vorm van multiple sclerose met ziekteactiviteit en die nood hebben aan een behandeling, en waarvoor geen aanvaardbare alternatieve behandeling beschikbaar is. In dit programma wordt deze behandeling kosteloos ter beschikking gesteld als

medische nood medicatie.

Welke gegevens worden verzameld voor en tijdens uw deelname aan dit programma?

Indien u akkoord gaat om aan dit programma deel te nemen, dan zal men u vragen om het bijgevoegde toestemmingsformulier te ondertekenen voor u de behandeling met siponimod kunt starten.

De behandelende arts zal uw medische voorgeschiedenis en medische situatie overlopen om na te gaan of u siponimod kunt krijgen. Een belangrijk gegeven hierbij is de metabolisatie van het product. Sommige patiënten zullen voordeel ondervinden van een 1mg dosis siponimod andere van de 2 mg dosis en dit afhankelijk van het genotype voor het gen CYP2C9. Sommige patiënten zullen omwille van hun genotype siponimod onvoldoende metaboliseren waardoor zij het product niet zullen voorgeschreven kunnen krijgen. Uw arts zal aan de hand van een staal huidcellen een genetische analyse aanvragen van het CYP2C9 allel. Enkel indien de resultaten van deze test bekend zijn, kan er deelgenomen worden aan het hier beschreven programma. Door het ondertekenen van dit document, geeft u dan ook de toestemming om de test uit te voeren evenals om de data te analyseren. Uw arts zal ook vragen naar de medicatie die u nu inneemt. Tijdens de behandeling zal men u vragen om geregeld bij de behandelende arts op consultatie te gaan.

De inname van de medische nood medicatie

Als u instemt met deelname aan dit programma en u in aanmerking komt, ontvangt u siponimod.

U komt in aanmerking voor het programma indien u aan alle inclusievoorwaarden voldoet:

1. U een volwassen persoon bent en bereid bent om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven (Fase III studies voor bewijs van efficaciteit werden uitgevoerd in een populatie die een leeftijd had tussen 18 en 61 jaar inclusief bij aanvang van de studie)
2. U een diagnose heeft van SPMS met ziekteactiviteit voortvloeiend uit een initiële relapsing remitting vorm van multiple sclerose en overeenkomend met de gepubliceerde diagnostische criteria.
3. U een ambulante patient bent, dit wil zeggen u EDSS score ≤ 6.5 is
4. Er is geen vergelijkbaar of bevredigende alternatieve therapie voor de patient beschikbaar om SPMS te behandelen.
5. U gegenotypeerd ben voor CYP2C9.
6. U niet op aan aanvaardbare wijze kan behandeld worden met goedgekeurde commerciële en beschikbare medicatie, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, omwille van efficaciteit en veiligheidsoverwegingen.

De algemene richtlijnen voor inname van dit geneesmiddel zijn als volgt:

Siponimod moet geïnitieerd worden door een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met multiple sclerose.

Bij patiënten met een CYP2C9*3*3-genotype mag siponimod niet gebruikt worden.

Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg eenmaal daags.

De aanbevolen onderhoudsdosis van siponimod bij alle patiënten met een ander CYP2C9-genotype is 2 mg.

Mayzent wordt eenmaal daags ingenomen.

Het medicatie schema van siponimod start met een inname van een tablet van 0.25mg op dag 1 en dag 2, gevolgd door een inname van 0.5mg (2 tabletten van 0.25mg) op dag 3, 0.75 mg op dag 4 (3 tabletten van 0.25mg) en 1.25mg op dag 5 (5 tabletten van 0.25mg). Zo wordt de gewenste dagelijkse dosering van 2.0mg (2 x 1mg) siponimod bekomen op dag 6.

Tabel inname schema van siponimod om de dagelijkse dosering van 2.0mg te bekomen

Titratie	Titratie dosis	Titratie regime	dosis
Dag 1	0.25 mg	1 x 0.25 mg	
Dag 2	0.25 mg	1 x 0.25 mg	
Dag 3	0.5 mg	2 x 0.25 mg	TITRATION
Dag 4	0.75 mg	3 x 0.25 mg	
Dag 5	1.25 mg	5 x 0.25 mg	
Dag 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	ONDERHOUD

¹

Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg eenmaal daags. Extra blootstelling van 0,25 mg op dag 5 vormt geen gevaar voor de veiligheid van de patiënt

Tijdens de 5 daagse optitratie van de medicatie wordt er aangeraden het tablet siponimod 's morgens te nemen al dan niet met voedsel.

Het is zeer belangrijk dat u de medicatie inneemt volgens de aanwijzingen van uw behandelende arts. Laat het behandelend personeel weten welke andere geneesmiddelen u tijdens uw deelname aan dit programma gebruikt. Breng het behandelend personeel op de hoogte als u ophoudt met het innemen van een geneesmiddel dat u voordien innam. Breng uw behandelende arts of het behandelend personeel op de hoogte als u ongewone klachten hebt.

Bewaar het geneesmiddel op een veilige plaats en volgens de aanwijzingen van uw arts, buiten het bereik van kinderen en enkel voor uw eigen gebruik.

U gaat op geplande momenten naar uw behandelende arts zodat uw progressie kan worden

opgevolgd. Uw behandelende arts zal op regelmatige tijdstippen controleren hoe u op de behandeling reageert. Het gebruik van siponimod kan, naar het oordeel van uw behandelende arts, ook volledig worden stopgezet. Uw behandelende arts zal zijn/haar klinische expertise gebruiken, rekening houdend met het effect van de behandeling, om een beslissing te nemen.

Op het einde van het programma of indien u dit programma verlaat moet u aan de arts alle siponimod medicatie die u nog heeft teruggeven.

Hoe lang zal dit programma duren?

Siponimod zal beschikbaar zijn in het kader van dit compassionate use programma op individuele basis gebaseerd op de inclusiecriteria van dit compassionate use programma en u zal de behandeling met siponimod krijgen zolang u er baat bij heeft. Wanneer uw arts denkt dat de behandeling onvoldoende helpt, dient deze gestopt te worden.

Siponimod wordt gratis verstrekt door Novartis Pharma N.V. aan een individuele patiënt totdat het product commercieel beschikbaar is op de Belgische markt in de beoogde indicatie of totdat volgens de klinische beoordeling van de behandelend arts (bijv. totale werkzaamheid is onvoldoende), de patiënt niet langer profijt heeft van een voortzetting van de behandeling, indien dat vroeger is. Het programma zal stoppen indien een beslissing genomen is over de terugbetalingsvoorwaarden of op de eerste juli 2021, hetgeen zich eerst voordoet.

Indien u op een bepaald moment beslist om het compassionate use programma te verlaten, dan moet u uw behandelende arts of zijn medewerkers op de hoogte brengen. Zij zullen ervoor zorgen dat de gepaste procedures worden gevolgd.

Indien u beslist dat u niet alleen de behandeling wilt stoppen maar ook niet meer wilt gecontacteerd worden door de behandelende arts of zijn medewerkers, dan kunt u uw toestemming intrekken. Het is belangrijk om uw behandelende arts hiervan op de hoogte te brengen. U kunt uw verdere behandeling met hem bespreken. Uw keuze om uw toestemming in te trekken heeft geen gevolgen voor uw medische zorg.

Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken van siponimod?

De mogelijke bijwerkingen hieronder beschreven komen uit een beoordeling van de huidige beschikbare gegevens (fase III data). Contacteer zo snel mogelijk uw behandelende arts indien u één van deze bijwerkingen vertoont tijdens de inname van het geneesmiddel.

Aandachtspunten

Het effect van siponimod op het immuunsysteem, namelijk de vermindering van het aantal perifere lymfocyten, kan het risico op infecties verhogen. Alvorens de behandeling met siponimod te starten, moet er een recent compleet bloedbeeld van de laatste zes maanden beschikbaar zijn, en het wordt aangeraden dit bloedbeeld regelmatig te bepalen gedurende de behandeling. Indien de patient een ernstige actieve infectie heeft, moet de behandeling met

siponimod uitgesteld worden, totdat de infectie voorbij is.

Tijdens de klinische studies in het ontwikkelingsprogramma van siponimod, werd één casus van cryptococce meningitis gerapporteerd, evenals casussen van virale herpes infecties, maar geen enkel geval van progressieve multifocale leukoencefalopathy werd tot dus ver gemeld.

Patiënten zonder een door de arts bevestigende geschiedenis van varicella of zonder documentatie van een volledig vaccinatie schema voor varicella zoster virus moeten getest worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen het varicella zoster virus alvorens de behandeling met siponimod te starten. Een volledig vaccinatie schema voor varicella is aangeraden voor patiënten die geen antilichamen hebben tegen varicella alvorens de behandeling met siponimod op te starten, met gevolg dat de start van de behandeling één maand zal moeten worden uitgesteld totdat het effect van de vaccinatie ten volle is opgetreden.

Het zetten van bepaalde (levende verzwakte) vaccins wordt afgeraden tijdens de behandeling met siponimod tot vier weken na het stopzetten van de behandeling. Vaccins kunnen minder effectief zijn indien ze gegeven worden tijdens de behandeling met siponimod. Stopzetting van de behandeling 1 week voor de geplande vaccinatie en tot 4 weken na de vaccinatie wordt aangeraden.

In een studie tijdens de ontwikkelingsfase van siponimod, was basaal celcarcinoom een van de meest voorkomende maligniteiten. Het werd met een gelijkaardige incidentie gerapporteerd in de groep patiënten behandeld met een 2mg dosis siponimod (1.01%, 12 patients) als in de groep patiënten die niet behandeld werden (1.23%, 7 patients).

Andere kwaadaardige huidaandoeningen, o.a. melanoma, werden eveneens gerapporteerd in patiënten behandelend met siponimod als in patiënten die reeds lange tijd behandeld werden met een gelijkaardige therapie. Patiënten die behandeld worden met siponimod moeten aandachtig zijn voor de blootstelling aan zonlicht zonder bescherming. Patiënten in behandeling met siponimod dienen niet gelijktijdig behandeld te worden met fotherapie met UV B radiatie of PUVA fotochemotherapie.

Bijwerkingen van siponimod als percentage van ongewenste bijwerkingen in studie

Ongewenst Effect	siponimod 2 mg N= 1099 %	placebo (geen behandeling) N=546 %	frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Herpesvirusinfectie	2.5	0.7	vaak
Goedaardige, kwaadaardige en niet gespecificeerde gezwellen (incl. cysten and poliepen)			
Huidvlek met melanocyten	4.9	2.9	Vaak
Aandoeningen bloed- en lymfevatensysteem			
Laag aantal lymfocyten (soort witte bloedcellen)	1.3	0.0	Vaak
Aandoeningen van het zenuwstelsel			
Hoofdpijn	15.2	13.9	Zeer vaak
Duizeligheid	6.8	4.8	Vaak
Epileptische aanval	1.7	0.4	Vaak
Beven	1.6	0.5	Vaak
Oogaandoeningen			
Macula-oedeem	1.8	0.2	Vaak
Hartaandoeningen			
Vertraagde hartslag	6.2	3.1	Vaak
Atrioventriculair blok (1st & 2de graad)	1.6	0.7	Vaak
Vasculaire aandoeningen			
Hoge bloeddruk	12.6	9.0	Zeer vaak
Maagdarmstelsel aandoeningen			
Misselijkheid	6.7	3.5	Vaak
Diarree	6.4	4.2	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Pijn in ledematen	6.3	4.0	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Perifeer oedeem	8.1	4.4	Vaak
Algemene zwakte	2.5	1.3	Vaak

Ongewenst Effect	siponimod 2 mg N= 1099 %	placebo (geen behandeling) N=546 %	frequentie categorie
Geneeskundige onderzoeken			
Verhoogde leverfunctie testen	11.3	3.1	Zeer vaak
Gedaalde longfunctie testen	1.5	0.5	Vaak

vaak: frequentie van $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ patiënten.

Zeer vaak: frequentie $\geq 1/10$

Er kunnen andere bijwerkingen optreden die op dit moment niet bekend zijn. Zo kunnen alle geneesmiddelen bij bepaalde patiënten een allergische reactie veroorzaken.

Wie kan er niet aan dit programma deelnemen?

1. Exclusie door aandoeningen
 - a. Relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS)
 - b. Primair-progressieve multiple sclerose (PPMS)
 - c. Secondaire progressive multiple sclerose zonder ziekte-activiteit
2. Medische aandoeningen die inclusie uitsluiten zoals laboratoriumafwijkingen of onderliggende aandoeningen
 - a. Patiënten met een actieve of stabiele maar behandelde chronische aandoening van het immuunsysteem anders dan MS (bijv. reumatoïde artritis, sclerodermie, syndroom van Sjögren, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, enz.) of met een bekend immunodeficiëntie-syndroom (AIDS, erfelijke immundeficiëntie, immundeficiëntie veroorzaakt door geneesmiddelen)
 - b. Ernstige actieve infecties. Patiënten die een ernstige infectie hebben gehad, mogen alleen worden ingesloten na volledig herstel van de aandoening
 - c. Tweedegraads AV-blok Mobitz type II of hoger, sick sinus-syndroom, sino-atriaal hartblok of significante QT-verlenging ($QTc \geq 500$ msec).
 - d. Heeft hartstilstand gehad, terugkerende syncope, symptomatische bradycardie, ernstige cerebrovasculaire aandoening, ongecontroleerde hypertensie of ernstige onbehandelde slaapapneu.
 - e. Significante leveraandoening
 - f. Langer bestaand macula-oedeem (patiënten met een voorgeschiedenis van genezen macula-oedeem mogen deelnemen aan het programma)
 - g. Patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9*3 (genotype CYP2C9*3*3)
 - h. Patiënten zonder een door een medische zorgverlener bevestigde voorgeschiedenis van waterpokken of documentatie van een volledig vaccinatieprogramma van het varicella

vaccin. Zij moeten een test op antilichamen tegen varicella zoster virus (VZV) ondergaan voordat kan worden begonnen met de behandeling met siponimod. Een volledig vaccinatieprogramma voor antilichaam-negatieve patiënten met het varicella vaccin is vereist voordat kan worden begonnen met de behandeling met siponimod. De behandeling met siponimod dient pas één maand na de afronding van het volledige vaccinatieprogramma te beginnen, om ervoor te zorgen dat het effect van de vaccinatie optimaal is.

- i. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geneesmiddelen of metaboliëten van dezelfde chemische klasse als siponimod.
 - j. Een voorgeschiedenis van progressieve multifocale leukoencefalopathy of cryptococce meningitis.
 - k. Patiënten met actieve maligniteiten
 - l. Patiënten met een voorgeschiedenis van myocard infarct (MI), niet stabiele angina pectoris, gedecompenseerde hartinsufficiëntie (die een intramurale behandeling vereist) of New York Hart Associatie (NYHA) klasse III/IV hartfalen in de vorige 6 maanden.
3. Exclusie door eerdere behandeling met:
- a. Natalizumab, immunosuppressieve/chemotherapeutische medicatie (bijv. azathioprine, methotrexaat) binnen 6 maanden voor de inclusie.
 - b. Rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, cladribine, of cyclofosfamide binnen één jaar voor de inclusie.
 - c. Een behandeling met mitoxantron in de voorgaande twee jaar voor inclusie of aanwijzing van cardiotoxiciteit na behandeling met mitoxantron of een cumulatieve life-time dosis van meer dan 60 mg/m²
 - d. Alemtuzumab, bestraling van lymfoïd weefsel, beenmergtransplantatie of andere immunosuppressieve behandelingen met effecten die mogelijk langer dan 6 maanden duren, op elk moment
4. Exclusiebij gelijktijdige behandeling met:
- a. Alemtuzumab, azathioprine, cyclofosfamide, cyclosporine, methotrexaat, mitoxantron, natalizumab, rituximab, ofatumumab, of ocrelizumab als immunosuppressieve of immuunmodulerende therapieën
 - b. Alleen bij het begin van de behandeling: klasse Ia (bijv. quinidine, procaïnamide), klasse III anti-aritmische geneesmiddelen (bijv. amiodaron, sotalol)
5. Heeft een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden:
- a. Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST), of gammaglutamyltransferase (GGT) hoger dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)
 - b. Aantal witte bloedcellen (White blood cell, WBC) < 3500/mm³ (< 3,5 x 10⁹/L)
 - c. Aantal lymfocyten < 800/mm³ (< 0,8 x 10⁹/L)
 - d. Serum kalium > ULN

6. Deelname in een vorige klinische studie binnen 30 dagen voor inschrijving of binnen vijf keer de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel of tot het verwachte farmacodynamische effect weer terug is naar de baseline, wat het langste duurt
7. Zwangerschapsverklaringen en voorwaarden voor anticonceptie
 - a. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (zogende vrouwen), waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na de bevruchting en tot en met de bevalling, wat met een positieve hCG-labotest (humaan choriongonadotrofine) moet worden bevestigd (> 5 mIE/ml).
 - b. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden, TENZIJ:
 - Het vrouwen zijn waarvan hun partner is gesteriliseerd via vasectomie of andere methoden.
 - Ze een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken voor de duur van de behandeling met siponimod en tot minstens tien dagen nadat de behandeling met siponimod is beëindigd.
 - Een zeer effectieve anticonceptiemethode geeft een misluktingspercentage van minder dan 1% per jaar bij consistent en correct gebruik, zoals implantaten, injecties, gecombineerde orale anticonceptiemiddelen en sommige spiraaltjes. Periodieke onthouding (bijv. kalender, ovulatie, meten van de ochtendtemperatuur, post-ovulatie methoden) is geen acceptabele anticonceptiemethode.
 - Ze geen geslachtsgemeenschap hebben (wanneer dit past bij de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon, indien geaccepteerd door de lokale regelgeving)
8. Niet in staat zijn de behandelingsinstructies en voorwaarden te begrijpen en op te volgen.
9. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda, soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Indien andere medische problemen aan het licht zouden komen

Indien bij de consultaties voor of tijdens het programma andere medische problemen aan het licht zouden komen die tot nu toe onbekend waren, dan kan de arts u uit het programma uitsluiten. In dit geval zal hij een andere gepaste behandeling voor u zoeken.

Wat zijn de mogelijke voordelen van mijn deelname?

Indien u toestemt om aan dit programma deel te nemen kan de behandeling met siponimod al dan niet nuttig zijn voor de behandeling van uw ziekte of aandoening of voor een vermindering van uw symptomen.

Wat zijn de rechten van de deelnemers aan dit programma?

Indien u aan dit medischenoodprogramma deelneemt, moet u weten dat:

* Uw deelname **vrijwillig** is en dat u een toestemmingsformulier moet ondertekenen. Zelfs na ondertekening van het toestemmingsformulier hebt u het recht om uw deelname te

beëindigen mits verwittiging van uw arts. Het intrekken van uw toestemming zal geen nadeel of verlies van voordeel met zich meebrengen. Uw beslissing zal geen weerslag hebben op uw toekomstige medische behandeling. Uw beslissing zal ook geen weerslag hebben op de relaties met uw behandelende arts.

* De arts, het Ethisch Comité of de promotor van het programma, Novartis Pharma NV, kunnen ook op eender welk moment uw **deelname aan het programma beëindigen**, zonder uw toestemming. Mogelijke redenen voor deze beslissing worden hieronder vermeld:

- U volgt de instructies voor deelname aan het programma niet
- Het verderzetten van het programma zou gevaarlijk zijn voor uw gezondheid
- Men heeft tijdens het programma vastgesteld dat u niet aan de inclusievoorwaarden voldeed
- U bent zwanger
- Het is niet in uw voordeel om siponimod verder te zetten
- Siponimod werd geregistreerd in België en is terugbetaald voor volwassen patiënten. In dit geval zal u een voorschrift krijgen voor commerciële siponimod

* Uw **identiteit** en uw deelname aan dit programma zullen strikt vertrouwelijk behandeld worden. De behandelende arts zal uw persoonsgegevens coderen zodat uw identiteit altijd geheim zal blijven. Deze informatie wordt mogelijk ook overgemaakt aan binnen- en/of buitenlandse overheidsinstanties in zowel landen binnen als buiten de Europese Economische Unie, aan de Commissie voor Medische Ethiek en aan andere artsen en/of organisaties die samenwerken met de opdrachtgever. Deze informatie kan eventueel ook overgemaakt worden aan andere vestigingen van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen betreffende beheer van persoonlijke gegevens minstens gelijk zijn aan de Belgische wetgeving.

Uw medische gegevens worden elektronisch (d.w.z. in de computer) of handmatig verwerkt. Deze gegevens worden beschermd tegen verkeerd gebruik.

U hebt het recht aan de behandelende arts te vragen welke gegevens er over u worden verzameld in het kader van het programma en wat de bedoeling ervan is. U hebt ook het recht aan de behandelende arts te vragen om u inzage te verlenen in uw persoonlijke informatie en er eventueel de nodige verbeteringen in te laten aanbrengen.

Tijdens het programma zal een minimale hoeveelheid gegevens verzameld worden:

- Demografische data en medische geschiedenis betreffende MS behandeling
- Ziektekenmerken (EDSS, opstoten, MRI activiteit, cognitieve status) bij start van de behandeling met siponimod en bij het aanvragen van nieuwe medicatie (resupply) om aan te tonen dat u nog steeds voordeel ondervindt van de behandeling
- Behandelingsduur en dosis, inclusief voorkomen van re-titratie.

De bescherming van de persoonlijke gegevens is wettelijk bepaald door de geldende wet- en regelgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer (Algemene Verordening Gegevensbescherming (2016/679) ("**AVG**")) en de wet van 22 augustus 2002

betreffende de rechten van de patiënt.

Als u vragen hebt over de verwerking van uw persoonsgegevens of bovengenoemde rechten wilt uitoefenen, dan kunt u contact opnemen met de Data Privacy Officer op privacy.belgium@novartis.com.

Naast bovenstaande rechten, hebt u ook het recht om een klacht in te dienen bij de bevoegde gegevensbeschermingsautoriteit.

Voor meer informatie (zie bijlage), kunt u ook onze volledige Privacybeleid raadplegen op:

- <https://www.novartis.be/nl/privacybeleid>

Indien uw deelname aan het programma voortijdig gestopt wordt, zal uw initiële toestemming het gebruik toelaten van uw programmeergegevens met betrekking tot de periode dat u in het programma ingesloten was.

Welke zijn de plichten van de deelnemer aan dit programma?

* U zult op **regelmatige tijdstippen** naar de behandelende arts moeten gaan om uw gezondheidstoestand te laten opvolgen. De arts zal u vragen hoe u zich voelt.

* Uw behandelende arts zal u ook informeren over bepaalde **bependingen** met betrekking tot wat u wel en niet mag doen tijdens dit programma (zoals hierboven beschreven mag bv. bepaalde medicatie niet ingenomen worden).

* Het is zeer belangrijk dat u de **medicatie** inneemt zoals voorgeschreven door uw behandelende arts. Breng het personeel op de hoogte van alle andere medicatie (medicatie op voorschrift, zonder voorschrift, kruidenpreparaten of vitamines) die u tijdens het programma neemt. Dit is zeer belangrijk. Breng uw behandelende arts op de hoogte als u een ongewoon symptoom opmerkt.

Toestemmingsformulier

Medischnoodprogramma met siponimod voor de behandeling van volwassen patiënten gediagnosticeerd met secundaire progressieve vorm van multiple sclerose en waarvoor geen aanvaardbare alternatieve behandeling voorhanden is

Verklaring van de patiënt of van zijn wettelijke vertegenwoordiger:

Hierbij bevestig ik, ondergetekende, dat ik over het programma ben ingelicht en een kopie van de "Patiënteninformatie en Toestemmingsformulier" ontvangen heb.

Ik heb de informatie gelezen en begrepen en heb voldoende tijd gehad om mijn deelname te overwegen en eventuele vragen te stellen.

Mijn arts heeft mij voldoende informatie gegeven met betrekking tot de voorwaarden en de duur van het programma, én het effect en de bijwerkingen van deze behandeling.

- Ik weet dat mijn deelname aan dit programma volledig vrijwillig is, en dat ik mij op elk ogenblik uit het programma kan terugtrekken nadat ik mijn arts hierover heb ingelicht, zonder dat dit mij enig nadeel kan berokkenen.
- Ik geef toestemming aan de verantwoordelijken van de opdrachtgever en aan regulerende overheden om inzage te hebben in mijn patiëntendossier. Mijn medische gegevens zullen strikt vertrouwelijk behandeld worden. Ik ben op de hoogte van het doel waarvoor deze gegevens verzameld, verwerkt en gebruikt worden in het kader van dit programma.
- Ik ga akkoord met de verzameling, de verwerking en het gebruik van deze medische gegevens, zoals beschreven in het informatieblad voor de patiënt. Ik ga eveneens akkoord met de overdracht en de verwerking van deze gegevens in andere landen dan België.
- Ik ga akkoord met het gebruik door de opdrachtgever van deze gecodeerde medische gegevens voor andere onderzoeksdoeleinden op voorwaarde van een nieuwe goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek.
- Ik stem geheel vrijwillig toe om deel te nemen aan dit programma. Ik ben bereid informatie te verstrekken i.v.m. mijn medische voorgeschiedenis, mijn geneesmiddelengebruik en eventuele deelname aan andere studies.
- Ik ga akkoord dat mijn huisarts en andere gezondheidsmedewerkers die betrokken zijn bij mijn behandeling op de hoogte worden gebracht van mijn deelname aan dit programma.

**Naam van de patiënt
(in hoofdletters)**

Handtekening

Datum

Verklaring van de arts:

Ik, ondergetekende, bevestig hierbij dat ik mondeling de nodige informatie heb gegeven over dit programma, dat ik een kopie heb gegeven van het informatie- en toestemmingsformulier dat door de verschillende partijen werd getekend, dat ik bereid ben om zo nodig alle aanvullende vragen te beantwoorden en dat ik geen druk op de patiënt heb uitgeoefend om aan dit programma deel te nemen.

Naam (in hoofdletters)

Handtekening

Datum