

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

Numéro du protocole:	CA184-MNP-RCC
Numéro de centre (le cas échéant):	
Titre du programme:	Programme Médical d'Urgence portant sur le nivolumab en association à l'ipilimumab dans le traitement du cancer rénal avancé
Langue:	Français

Identification du médecin du programme

Nom complet du médecin du programme: _____

Adresse: _____

Téléphone ou autre coordonnées: _____

1) Participation

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

2) Objectif du programme

L'objectif de ce programme est de mettre à disposition de patients atteints de cancer du rein avancé un traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab.

Nivolumab est un anticorps (un type de protéine humaine) qui permet au système immunitaire de l'organisme de combattre les cellules tumorales. Nivolumab (OPDIVO®) est actuellement approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement de six types de tumeurs différents, parmi lesquels le carcinome à cellules rénales avancé (cancer du rein avancé), en monothérapie.

Nivolumab est approuvé en association à l'ipilimumab pour le traitement du mélanome métastaté (un type de cancer de la peau).

Ipilimumab est un anticorps qui aide votre système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses par le biais de vos cellules immunitaires. Ipilimumab (YERVOY®) est approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments pour le traitement du mélanome avancé (un type de cancer de la peau)

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

Potentiellement 225 personnes participeront à ce programme.

Le programme sera ouvert dès que le remboursement de nivolumab pour le traitement du cancer du rein avancé, en association avec l'ipilimumab, sera effectif. Ipilimumab sera mis à disposition dans le cadre de ce programme. Nivolumab sera prescrit par votre médecin, en ne sera pas fourni par le sponsor (BMS) dans le cadre de ce programme.

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

Au moment où l'ipilimumab sera remboursé en Belgique pour le traitement du cancer du rein en association avec le nivolumab, aucun nouveau participant ne sera autorisé à signer un consentement éclairé et le recrutement du programme prendra fin. Chaque participant qui aura donné son consentement avant ce remboursement, aura la possibilité de recevoir 4 administrations d'ipilimumab/ de commencer avec le traitement. De plus amples informations vous seront communiquées, ainsi qu'au médecin du programme, une fois la décision prise par la commission de remboursement.

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

Si vous êtes inclus(e), il est prévu que votre participation soit d'environ 9 semaines (4 administrations d'ipilimumab toutes les 3 semaines), mais cela dépendra de votre réponse au traitement. Après avoir terminé tout le traitement, ou après votre retrait du traitement, il vous sera demandé de continuer à vous présenter aux visites de suivi pour surveiller les effets secondaires ou les bénéfices potentiels que vous pourriez ressentir en relation avec le traitement. Il est possible qu'il soit nécessaire de recueillir des informations supplémentaires sur votre état de santé lors du suivi afin d'approfondir l'évaluation de l'innocuité du médicament.

Au moment où une décision réglementaire sera prise par les autorités de soins de santé Belges, concernant le nivolumab ou l'ipilimumab, BMS pourra décider à tout moment d'arrêter d'inclure de nouveaux patients dans le programme.

4) Traitements du programme

Vous recevrez le nivolumab en association avec l'ipilimumab:

Le nivolumab et l'ipilimumab sont administrés par perfusion. Cela signifie que les médicaments sont administrés à l'aide d'une aiguille insérée dans une veine.

Durant la phase en association (les 9 premières semaines du traitement), le nivolumab sera administré en premier à la dose de 3 mg/kg, ceci prend habituellement environ 1 heure (60 minutes). Ensuite ipilimumab est administré à la dose de 1 mg/kg par perfusion durant environ 30 minutes. Une pompe sera utilisée afin de s'assurer que la quantité adéquate de médicament est administrée.

En rejoignant le programme, vous recevrez en principe 4 administrations de nivolumab en association à l'ipilimumab, toutes les 3 semaines.

En dehors du programme vous recevrez ensuite le nivolumab seul (phase en monothérapie),

- à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines par perfusion durant environ 30 minutes, à débiter 3 semaines après la dernière administration dans la phase en association **ou**
- à la dose de 480 mg toutes les 4 semaines par perfusion durant environ 60 minutes, à débiter 6 semaines après la dernière administration dans la phase en association de

5) Procédures du programme

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

Période de sélection

L'objectif de la période de sélection est de déterminer si vous êtes admissible à participer à ce programme. Lors de la période de sélection, on vous demandera de lire et de signer le présent

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

consentement éclairé. En tant que sujet du programme, il est de votre droit de vous faire expliquer celui-ci en détail, et de demander à votre médecin traitant qu'il vous explique ou qu'il revienne sur toute partie du présent consentement éclairé que vous ne comprendriez pas.

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

Période de traitement

Durant la phase d'association (les 9 premières semaines du traitement), le nivolumab est administré à la dose de 3 mg/kg, suivi de l'ipilimumab à la dose de 1 mg/kg. En rejoignant le programme, vous vous recevrez en principe quatre administrations de nivolumab en association à l'ipilimumab, toutes les 3 semaines.

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

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

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

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

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

6) Vos responsabilités

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

- Respectez tous vos rendez-vous et suivre les instructions données par le médecin du programme et le personnel du programme.
- Expliquez comment vous vous sentez et parler des éventuels effets secondaires.
- Informez le médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance, en vente libre ou de compléments à base de plantes.
- Discutez avec votre médecin de tout médicament (sur ordonnance ou en vente libre) que vous souhaitez commencer à prendre avant de le faire.
- Informez votre médecin traitant de tout changement de votre santé.

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- Certains médicaments ne peuvent pas être pris pendant que vous participez à ce programme. Votre médecin vous expliquera quels sont ces médicaments. Si vous avez besoin de suivre un traitement à base de médicaments qui ne sont pas autorisés pendant votre participation à ce programme, vous devez en informer votre médecin. On ne vous refusera pas les médicaments nécessaires pour traiter une maladie dont vous pourriez souffrir, mais il sera peut-être nécessaire d'arrêter le médicament du programme. C'est pour votre propre sécurité, car certains médicaments pourraient ne pas bien fonctionner avec le traitement du programme, et que vous pourriez présenter des problèmes physiques.
- Informez votre médecin de tout traitement médical que vous prévoyez de recevoir pendant le programme (comme une intervention chirurgicale électorale ou une radiation)

7) Réactions indésirables/risques éventuels liés au médicament

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

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

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

Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec le nivolumab en association à l'ipilimumab :

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

- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, de la transpiration et une perte de poids)
- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Essoufflement (dyspnée)
- Inflammation des intestins (colite), diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), vomissement, nausées, douleur de l'estomac
- Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- Douleur dans les muscles et les os (douleur musculo-squelettique) et les articulations (arthralgie)
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

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

- Infection grave du poumon (pneumonie), infections des voies aériennes supérieures, inflammation de l'oeil (conjonctivite)
- Augmentation de certains globules blancs (éosinophiles)

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins), diminution de l'activité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau, gonflement de la glande thyroïde, diabète
- Déshydratation
- Inflammation du foie
- Inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements ou sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes), sensations vertigineuses
- Inflammation des yeux (provoquant douleur et rougeur), vision floue
- Accélération du rythme cardiaque
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), caillots sanguins, liquide autour des poumons, toux
- Aphtes et herpès labial (stomatite), inflammation du pancréas (pancréatite), constipation, sécheresse buccale
- Changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), peau sèche, rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux, urticaire (démangeaisons)
- Inflammation des articulations (arthrite), spasmes musculaires, faiblesse musculaire
- Insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)
- Œdème (gonflement), douleur, douleur thoracique, frissons

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

- Bronchite
- inflammation non infectieuse, temporaire et réversible, des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)
- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans différents organes et tissus, le plus fréquemment dans les poumons (sarcoïdose)
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- augmentation des taux d'acide dans le sang
- Inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ; atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (polyneuropathie) ; inflammation des nerfs ; pied tombant (paralysie du nerf péronier) ; inflammation des nerfs causée par l'attaque du corps contre lui-même, et causant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure (neuropathie auto-immune); faiblesse musculaire et fatigue sans atrophie (myasthénie grave)
- Inflammation du cerveau
- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, rythme cardiaque anormal, inflammation du muscle cardiaque
- Perforation intestinale, inflammation de l'estomac (gastrite), inflammation du duodénum
- Maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis) affection sévère de la peau qui cause des taches rouges, souvent avec démangeaisons, similaires à l'éruption cutanée de la rougeole, atteignant d'abord les membres et parfois le visage et le reste du corps (érythème polymorphe)
- desquamation cutanée sévère et pouvant être fatale (syndrome de Stevens-Johnson)
- Maladie chronique des articulations (spondyloarthropathie), maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices des sécrétions du corps, telles que les larmes et la

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

salive (syndrome de Sjögren), courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse), inflammation des muscles causant de la douleur ou de la raideur (pseudopolyarthrite rhizomélique)

- Inflammation du rein

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

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

Avertissements et précautions, soyez attentifs aux signes suivants:

- ✓ **Poumons:** difficultés à respirer, toux
- ✓ **Intestin et estomac:** diarrhées (selles liquides, molles ou pertes de selles), présence de mucus ou de sang dans les selles, selles de couleur foncée, douleur ou sensibilité dans l'estomac ou la région abdominale
- ✓ **Foie:** jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur dans la partie droite de l'abdomen, fatigue
- ✓ **Reins:** diminution du volume des urines
- ✓ **Diabète/Acidocétose:** soif excessive, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue, faiblesse, somnolence, déprime, irritabilité, malaise général, augmentation accrue du volume des urines
- ✓ **Peau:** réactions cutanées sévères, comme des éruptions cutanées, rash avec ou sans démangeaisons, cloques, desquamations de la peau (certaines d'issue fatale), ulcérations, peau sèche
- ✓ **Glandes sécrétrices d'hormones:** maux de tête, troubles visuels, fatigue, variation de poids, changements comportementaux (par exemple, diminution de la libido, irritabilité ou oublis)
- ✓ **Muscles :** myosite (inflammation des muscles), myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et rhabdomyolyse (raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire), dont les symptômes peuvent inclure une douleur musculaire, une raideur musculaire, une faiblesse musculaire, une douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier, palpitations, confusion, diminution des urines, urine foncée ou une fatigue importante.
- ✓ **Autre :** douleur et rougeur des yeux, troubles de la vision ou vision double, vision floue, inflammation du pancréas causant des douleurs à l'abdomen supérieur, diminution de l'appétit, nausée ou vomissement, indigestion, brûlures d'estomac, picotement ou engourdissement des bras ou des jambes, difficultés à marcher, fièvre, ganglions lymphatiques enflés, signes ou les symptômes de l'inflammation du cerveau, qui peuvent inclure les maux de tête, la fièvre, les convulsions, le cou rigide, la fatigue, la confusion, la faiblesse ou la somnolence.

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

- Vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir l'apparition de complications et réduire vos symptômes ;
- Suspendre la prochaine dose de nivolumab associé à l'ipilimumab
- Ou arrêter complètement votre traitement par le nivolumab associé à l'ipilimumab

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

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

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

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

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

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

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

- si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules);
- si vous avez un **mélanome de l'œil**;
- si vous avez précédemment reçu de l'ipilimumab et présenté des **effets indésirables graves** dus à ce médicament;
- s'il vous a été dit que votre **cancer s'est propagé dans votre** cerveau;
- si vous avez des **antécédents d'inflammation des poumons**;
- si vous avez pris des médicaments pour **supprimer l'activité de votre système immunitaire**.

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)**Modifications des résultats des examens biologiques**

L'ipilimumab en association au nivolumab peut provoquer des modifications des résultats des examens biologiques effectués par votre médecin, dont :

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

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

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

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

Autres effets secondaires

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

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

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)**8) Risques pour la reproduction, les enfants à naître et les enfants allaités****8A. Déclaration générale**

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

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

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

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

8B. Risques imprévisibles

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

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

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

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

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

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

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

8D. Résultats sur la grossesse humaine

L'utilisation du nivolumab et de l'ipilimumab chez la femme enceinte n'a pas été officiellement étudiée dans les essais cliniques. Le cas d'un homme traité par nivolumab et dont la partenaire est tombée enceinte a été identifié. La grossesse s'est déroulée sans encombre, et le poids de l'enfant à la naissance était légèrement inférieur à la normale.

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

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

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

8F. Méthodes contraceptive

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

Parmi les méthodes contraceptives acceptables, citons :

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

8G. Exigences pour les tests de grossesse

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

8H. Survenue d'une grossesse ou grossesse suspectée

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

8I. Arrêt du programme

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

8J. Signalement de la grossesse

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

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)**9) Bénéfices**

Nivolumab associé à l'ipilimumab pourrait être un traitement efficace capable de retarder la croissance de votre cancer. Toutefois nous ne pouvons promettre aucun avantage, et la possibilité d'un avantage ne peut être prédite avec précision. Il n'y a aucune garantie que ce traitement améliore votre cancer.

Le médicament de ce programme peut ou non mener à une amélioration de votre cancer rénal.

Traitement alternatif

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

Les autres traitements de votre maladie qui disponibles comprennent :

- Un traitement par sunitinib, pazopanib, bevacizumab en association à l'interféron, de hautes doses d'interleukine-2, temsirolimus ou autres options thérapeutiques approuvées pour le traitement du cancer rénal avancé ;
- Participer à une étude sur un médicament expérimental ;
- Ne pas suivre de traitement ;
- Recevoir des soins de confort, également appelés soins palliatifs. Ce type de soins permet de réduire la douleur, la fatigue, les problèmes d'appétit ainsi que d'autres problèmes causés par le cancer. Ils ne traitent pas directement le cancer, mais visent à améliorer la façon dont vous vous sentez. Les soins de confort essaient de vous garder aussi actif et à l'aise que possible.

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

10) Assurance/indemnisation en cas de préjudice

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

11) Tout paiement au prorata

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

12) Toute dépense prévue

Vous n'aurez rien à payer pour participer à ce programme. Le médicament du programme, ipilimumab, vous sera fourni gratuitement.

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)**14) Société qui finance ce programme**

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

15) Confidentialité, collecte et utilisation des données du programme**15A. Informations relatives au traitement de vos données à caractère personnel**

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

Collecte des données du programme

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

- votre origine ethnique ;
- votre état de santé et vos pathologies, y compris vos antécédents médicaux ;
- vos traitements et votre réaction aux traitements ;
- vos échantillons biologiques, comme les prélèvements sanguins, les tissus, ainsi que les résultats de leur analyse ;
- votre imagerie médicale, ex. scan, radiographies, ainsi que les résultats de leur évaluation.

15B. Confidentialité des données du programme et données codées

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

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

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

15C. Recueil, utilisation et partage des données codées

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)Recueil

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

Partage

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

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

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

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)Conservation

De plus, nous aimerions également vous informer de la **conservation**¹ des données qui ont été collectées en tant qu'élément constitutif du programme pendant au moins 20 ans, ou 30 ans si ces données font également partie de votre dossier médical, et ce, conformément à la législation en la matière.

Vos droits sur vos données du programme

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

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

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

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

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

16) Questions/information/Plaintes

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

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

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

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

17) SIGNATURE

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

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

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

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

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

Les informations contenues dans le présent document de consentement éclairé ont été lues au participant au programme ou à son représentant légal acceptable. Je pense que le participant a

CA184-MNP-RCC FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (FCE)

compris ce qui lui a été lu et expliqué, et qu'il consent librement à participer à ce programme. Le patient ou son représentant a signé ou a apposé sa marque sur la ligne de signature ci-dessus.

 Nom du témoin impartial

 Date
(que le témoin écrira)

Signature

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

 Nom du représentant légal du patient

 Date
(que le représentant
légalement autorisé écrira)

Signature

 Indiquer la relation avec le patient

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

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

 Nom

 Signature

 Date
(doit être la même date)

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

¹ La législation actuelle impose la conservation des données à caractère personnel qui font partie de cette étude pendant 20 ans (et – le cas échéant – le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments prolonge ce délai de conservation à 25 ans). Dans le cas d'un médicament de thérapie innovante utilisant du matériel corporel humain, cette durée sera de minimum 30 ans et de maximum 50 ans en accord avec la loi belge du 19 décembre 2008 sur l'utilisation du matériel corporel humain et les arrêtés royaux d'application.

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Protocolnummer:	CA184-MNP-RCC
Centrumnummer (indien van toepassing):	
Titel programma:	Medisch NoodProgramma met de combinatie nivolumab en ipilimumab voor de behandeling van gevorderde nierkanker
Taal:	Nederlands

Identificatie programma-arts

Volledige naam programma-arts: _____

Adres: _____

Telefoonnummer of andere contactgegevens: _____

1) Deelname

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

2) Doel van het programma

Het doel van dit programma is om patiënten met gevorderde nierkanker toegang te geven tot een behandeling met de combinatie van nivolumab en ipilimumab.

Nivolumab is een antilichaam (een soort menselijk eiwit) dat het immuunsysteem van het lichaam kan doen werken tegen tumorcellen. Nivolumab (OPDIVO®) is momenteel goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor het behandelen van zes verschillende vormen van kanker, waaronder gevorderd niercelcarcinoom (gevorderde nierkanker), in monotherapie. Nivolumab is goedgekeurd in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom (een vorm van huidkanker).

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

3) Geschat aantal deelnemers en de verwachte duur van uw deelname aan het programma

Naar verwachting zullen ongeveer 225 personen deelnemen aan dit programma.

Het programma zal geopend worden van zodra nivolumab terugbetaald wordt in België voor de behandeling van nierkanker, in combinatie met ipilimumab. Ipilimumab zal ter beschikking gesteld worden in het kader van dit programma. Nivolumab zal voorgeschreven worden door uw arts, en zal niet ter beschikking gesteld worden door de sponsor (BMS) in het kader van dit programma.

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Op het moment dat ipilimumab terugbetaald zal zijn in België voor de behandeling van nierkanker in combinatie met nivolumab, kunnen geen nieuwe personen een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen en stopt de opname in het programma. Elke deelnemer die voorafgaand aan deze terugbetaling toestemming heeft verleend, krijgt de mogelijkheid om 4 toedieningen van ipilimumab te krijgen/te beginnen met de behandeling. U en uw programma-arts krijgen hierover meer informatie zodra deze beslissing door de terugbetalingscommissie is genomen.

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

Indien u wordt ingeschreven, zal de duur van uw deelname naar verwachting ongeveer 9 weken duren (4 toedieningen van ipilimumab om de 3 weken), maar dit zal afhankelijk zijn van uw respons op de behandeling. Na het voltooien van alle onderzoeksbehandelingen of nadat u van behandeling teruggetrokken bent, zal men u vragen door te gaan met opvolgingsbezoeken om te controleren op bijwerkingen of mogelijke voordelen die u kan ervaren door de behandeling. Het kan ook nodig zijn om tijdens de opvolging bijkomende informatie over uw gezondheidstoestand te verzamelen, om de veiligheid van het geneesmiddel verder te evalueren.

Op het moment van een regelgevende beslissing over nivolumab of ipilimumab door de gezondheidsinstanties in België, kan BMS op ieder ogenblik beslissen om geen nieuwe patiënten meer te laten deelnemen aan het programma.

4) Programmabehandelingen

U zult nivolumab in combinatie met ipilimumab toegediend krijgen:

Nivolumab en ipilimumab worden toegediend via een infuus. Dit betekent dat men de geneesmiddelen zal geven via een naald die wordt ingebracht in een ader.

Tijdens de combinatiefase (de eerste 9 weken van de behandeling) zal nivolumab aan de dosis van 3 mg/kg eerst worden toegediend, dit neemt gewoonlijk ongeveer 1 uur (60 minuten) in beslag. Nadien wordt ipilimumab aan de dosis van 1 mg/kg toegediend via een infuus gedurende ongeveer 30 minuten. Er zal een pomp gebruikt worden om ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid medicatie wordt toegediend.

Bij toetreding tot het programma zult u in principe viermaal om de 3 weken nivolumab in combinatie met ipilimumab krijgen.

Buiten het programma wordt nadien nivolumab in monotherapie (fase met één middel)

- aan de dosis van 240 mg om de 2 weken toegediend via een infuus gedurende ongeveer 30 minuten, te beginnen 3 weken na de laatste toediening in de combinatiefase **of**
- aan de dosis van 480 mg om de 4 weken toegediend via een infuus gedurende ongeveer 60 minuten, te beginnen 6 weken na de laatste toediening in de combinatiefase.

5) Programmaprocedures

Het programma bestaat uit twee periodes: screening en behandeling.

Screeningsperiode

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

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

Behandelingsperiode

Tijdens de combinatiefase (de eerste 9 weken van de behandeling) wordt nivolumab aan de dosis van 3 mg/kg toegediend, gevolgd door ipilimumab aan de dosis van 1 mg/kg. Bij toetreding tot het programma zult u in principe viermaal om de 3 weken nivolumab in combinatie met ipilimumab krijgen.

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

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

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

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

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

6) Uw verantwoordelijkheden

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

uw veiligheid, aangezien sommige geneesmiddelen misschien niet goed zullen werken met het programmageneesmiddel en u lichamelijke problemen zou kunnen krijgen.

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

7) Risico's / mogelijke bijwerkingen op het geneesmiddel

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

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

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

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met nivolumab in combinatie met ipilimumab:

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

- Te traag werkende schildklier, wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht, te snel werkende schildklier (wat een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies kan veroorzaken)
- Verlies van eetlust
- Hoofdpijn
- Ademnood (dyspneu)
- Ontsteking van de darmen (colitis), diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), braken, misselijkheid, buikpijn
- Huiduitslag, soms met blaren, jeuk
- Pijn in de spieren en botten (pijn aan het skeletspierstelsel), pijn in de gewrichten (artralgie)
- Zich moe of zwak voelen, koorts

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

- Ernstige longinfectie (pneumonie), infecties van de bovenste luchtwegen, oogontsteking (conjunctivitis)
- Toename in een bepaald type witte bloedcellen
- Allergische reactie, reacties gerelateerd aan de infusie van het geneesmiddel
- Afname in de uitscheiding van hormonen die geproduceerd worden door de bijniere(n) (klieren die zich boven de nieren bevinden), verminderde functie (hypopituitarisme) of ontsteking (hypofysitis) van de hypofyse die zich aan de basis van de hersenen bevindt, zwelling van de schildklier, diabetes
- Uitdroging (dehydratie)
- Ontsteking van de lever
- Ontsteking van de zenuwen (wat leidt tot gevoelloosheid, zwakte, tinteling of brandende pijn in de armen en benen), duizeligheid

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

- Ontsteking van het oog (wat pijn en roodheid kan veroorzaken), wazig zicht
- Snelle hartslag
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Ontsteking van de longen (pneumonitis, wat zich kenmerkt door hoesten en moeite met ademen), vocht rond de longen, bloedpropjes, hoesten
- Zweren en koortsblaasjes in de mond (stomatitis), ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), verstopping (constipatie), droge mond
- Plekken met veranderde huidskleur (vitiligo), droge huid, roodheid van de huid, ongewone haaruitval of dunner wordend haar, netelroos (jeukende huiduitslag met bulten)
- Ontsteking van de gewrichten (artritis), spierspasmen, spierzwakte
- Nierfalen (waaronder plotseling verlies van nierfunctie)
- Oedeem (zwellen), pijn, pijn op de borst, koude rillingen

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

- Bronchitis
- Een tijdelijke en omkeerbare, niet-infectieuze ontsteking van de beschermende membranen die om de hersenen en ruggenmerg zitten (aseptische meningitis)
- Chronische ziektes die gepaard gaan met een toename van ontstekingscellen in verschillende organen en weefsels, meestal in de longen (sarcoïdose)
- Zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose)
- Verhoogde zuurniveaus in het bloed
- Een tijdelijke ontsteking van de zenuwen die pijn veroorzaakt en zwakte en verlamming van de ledematen (Guillain-Barré syndroom); beschadiging van zenuwen die leidt tot gevoelloosheid en zwakte (polyneuropathie); ontsteking van de zenuwen; klapvoet (voetheffersparese); ontsteking van de zenuwen veroorzaakt doordat het lichaam zichzelf aanvalt, wat leidt tot gevoelloosheid, zwakte, tintelende of brandende pijn (auto-immuun-neuropathie); spierzwakte en vermoeidheid zonder atrofie (myasthenia gravis)
- Ontsteking van de hersenen
- Veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag, onregelmatig of afwijkend hartritme, ontsteking van de hartspier
- Darmperforatie, ontsteking van de maag (gastritis), ontsteking van de twaalfvingerige darm
- Huidziekte met verdikte plekken van rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis); ernstige huidaandoening die rode, vaak jeukende plekkjes veroorzaakt, die lijken op mazelen en die start op de ledematen en soms in het gezicht en op de rest van het lichaam (erythema multiforme)
- ernstig en mogelijk levensbedreigend loslaten van de huid (Stevens-Johnson-syndroom)
- Chronische ziekte van de gewrichten (spondyloarthropathie); ziekte waarbij het immuunsysteem de klieren aanvalt die vloeistof voor het lichaam aanmaken, zoals tranen en speeksel (Syndroom van Sjögren), pijnlijke spieren, gevoelige spieren of spierzwakte, niet veroorzaakt door inspanning (myopathie), ontsteking van de spieren (myositis), stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen (rhabdomyolyse), ontsteking van de spieren die leidt tot pijn of stijfheid veroorzaakt (polymyalgia rheumatica)
- Ontsteking van de nier

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

- Ernstig en mogelijk levensbedreigend afschilferen van de huid (toxische epidermale necrolyse)

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn ?**

- ✓ **Longen:** ademhalingsproblemen of hoesten.
- ✓ **Maag en darmstelsel:** diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting) slijm of bloed in de ontlasting, donkere ontlasting, pijn of gevoeligheid van de maag of de buikstreek.
- ✓ **Lever:** geel worden van ogen of huid (geelzucht), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek of vermoeidheid.
- ✓ **Nieren:** verminderde urineproductie.
- ✓ **Diabetes/Acidose:** buitensporige dorst, toename van eetlust met een vermindering van het gewicht, vermoeidheid, sufheid, depressie, snel geïrriteerd zijn en zich over het algemeen niet lekker voelen, toename in hoeveelheid urine.
- ✓ **Huid:** ernstige huidreacties zoals huiduitslag, rash met of zonder jeuk, blaren, ernstig loslaten van de huid (soms fataal), ulceraties, droge huid.
- ✓ **Hormoonproducerende klieren:** hoofdpijn, verstoord gezichtsvermogen, vermoeidheid, gewichtsverandering, gedragsveranderingen (bv. verminderde libido, prikkelbaarheid of vergeetachtigheid).
- ✓ **Spieren:** myositis (ontsteking van de spieren), myocarditis (ontsteking van de hartspier), en rhabdomyolyse (stijfheid van spieren en gewrichten spierspasmen), waarvan de symptomen spierpijn, stijfheid, zwakte, pijn op de borst, onregelmatig hartritme, palpaties, verwardheid, verminderd urinvolume, donkere urine of ernstige vermoeidheid kunnen zijn.
- ✓ **Andere:** pijn en roodheid van de ogen, zichtproblemen, dubbel zicht of troebel zicht, ontsteking van de alveeskluis die pijn veroorzaakt in de bovenbuik, vermindering van de eetlust, misselijkheid of braken, indigestie, brandend maagzuur, tinteling of brandende pijn in de armen of benen, moeilijk stappen, koorts, vergroting van de lymfeklier, tekenen of symptomen van ontsteking van de hersenen, zoals hoofdpijn, koorts, convulsies, stijve nek, vermoeidheid, verwardheid, zwakheid of slaperigheid.

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

- U andere geneesmiddelen geven om complicaties te voorkomen en uw symptomen te verminderen;
- U de volgende dosis van de combinatie nivolumab en ipilimumab niet te geven
- Of uw behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab helemaal stoppen

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

Longontsteking (pneumonitis): Het is mogelijk dat nivolumab een ontsteking van de longweefsels veroorzaakt. Deze bijwerking werd soms gerapporteerd bij patiënten die met nivolumab behandeld werden. Hoewel heel wat patiënten met afwijkingen op de röntgenfoto's of CT-scan geen symptomen hebben ontwikkeld, zijn er enkele patiënten die lichte tot ernstige symptomen hebben ontwikkeld. In zeldzame gevallen trad de dood op als gevolg van hun longontsteking. Tekenen en symptomen van een longontsteking kunnen ademhalingsmoeilijkheden, pijn of ongemak bij het ademen, pijn op de borst, hoest, kortademigheid, verhoogd ademhalingsritme, koorts, een laag zuurstofgehalte in het bloed of vermoeidheid zijn.

Uw arts en verpleegkundige zullen u nauwgezet opvolgen voor wijzigingen in uw ademhalingsvermogen en voor andere tekenen of symptomen waaruit kan blijken dat u dit soort longontsteking ontwikkelt. Ze kunnen regelmatig testen uitvoeren, waaronder lichamelijke

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

onderzoeken, meten van het zuurstofgehalte via niet-invasieve testen (d.w.z. met een pulsoximeter), bloedonderzoeken, röntgenfoto's van de borstkas en/of CT-scans.

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

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

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u nivolumab in combinatie met ipilimumab krijgt, als:

- u een **auto-immuunziekte** heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- u een **oogmelanoom** heeft;
- u eerder ipilimumab werd gegeven, en u **ernstige bijwerkingen** heeft ervaren vanwege dat geneesmiddel;
- u is verteld dat de **kanker is uitgezaaid naar uw hersenen**
- u in het verleden een **ontsteking van de longen heeft gehad**;
- u geneesmiddelen heeft gebruikt om uw **afweersysteem te onderdrukken**.

Veranderingen in testresultaten

Ipilimumab in combinatie met nivolumab kan verandering veroorzaken in de resultaten van tests die door uw arts worden uitgevoerd. Deze omvatten:

- Abnormale leverfunctietests (toename in de hoeveelheid van de leverenzymen aspartaat, aminotransferase, alanine aminotransferase of alkaline fosfatase in uw bloed, hogere bloedspiegels van het afvalproduct bilirubine)
- Abnormale nierfunctietests (toename in de hoeveelheid creatinine in uw bloed)
- Een afname van het aantal rode bloedcellen (die zuurstof vervoeren), witte bloedcellen (die belangrijk zijn in het bestrijden van infecties) of bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen)
- Een stijging in het enzym dat vet afbreekt en van het enzym dat zetmeel afbreekt
- Stijging of afname van de hoeveelheid calcium of kalium
- Stijging of afname van de bloedspiegels van magnesium of natrium
- Gewichtsverlies

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

zult opgevolgd worden voor wijzigingen in uw algemene longsymptomen. Mogelijk moet u voor controle in het ziekenhuis opgenomen worden.

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

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

Andere bijwerkingen

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

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

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)**8) Risico's voor de voortplanting, ongeboren baby's en kinderen die borstvoeding krijgen****8A. Algemene verklaring**

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

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

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

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

8B. Onvoorspelbare risico's

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

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

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

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

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

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

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

8D. Resultaten van de zwangerschap bij de mens

Het gebruik van nivolumab en ipilimumab bij zwangere vrouwen werd niet formeel onderzocht in klinische onderzoeken. Er werd één geval geïdentificeerd van een met nivolumab behandelde mannelijke patiënt met een vrouwelijke partner die zwanger werd. De zwangerschap verliep zonder bijzonderheden en bij de geboorte woog de baby iets minder dan normaal.

8E. Bevindingen met vergelijkbare geneesmiddelen in deze klasse

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)**8F. Anticonceptiemethodes**

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

Aanvaardbare anticonceptiemethodes zijn onder meer:

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

8G. Vereisten voor zwangerschapstesten

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

8H. Zwangerschap of vermoedelijke zwangerschap

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

8I. Stopzetting van het programma

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

8J. Melden van een zwangerschap

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

8K. Informatie voor mannen met een vruchtbare vrouwelijke partner

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

9) Voordelen

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

Het geneesmiddel in dit programma kan wel of niet leiden tot verbetering van uw niercelkanker.

Alternatieve behandeling

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

Andere voor uw aandoening beschikbare behandelingen zijn:

- Een behandeling met sunitinib, pazopanib, bevacizumab plus interferon, hoge dosis interleukine 2, temsirolimus of andere goedgekeurde behandelingsopties voor gevorderde nierkanker;
- deelname aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel;
- geen behandeling;
- Welzijnszorg, ook palliatieve zorg genoemd. Dit type zorg helpt bij verlichting van pijn, vermoeidheid, eetlustproblemen en andere door kanker veroorzaakte problemen. Dit is geen directe behandeling van de kanker, maar een poging om verbetering te brengen in hoe u zich voelt. Welzijnszorg probeert u zo actief en comfortabel mogelijk te houden.

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

10) Verzekering/Vergoeding voor letsel

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

11) Eventuele evenredige betaling

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

12) Eventuele verwachte kosten

Deelname aan dit programma brengt voor u geen kosten met zich mee. Het programmageneesmiddel, ipilimumab, wordt kosteloos aan u verstrekt.

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

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

14) Sponsor

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)**15) Vertrouwelijkheid, verzameling en gebruik van programmeergegevens****15A. INFORMATIE OVER DE VERWERKING VAN UW PERSOONSgegevens**

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

Verzameling van programmeergegevens

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

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

15B. Vertrouwelijkheid van programmeergegevens en versleutelde gegevens

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

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

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

15C. Verzamelen, gebruik en delen van versleutelde gegevensVerzamelen

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

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

Delen

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

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

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

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

- gebruiken voor andere huidige of toekomstige onderzoeken met het-/dezelfde geneesmiddel(en), dezelfde of verwante aandoening(en) of voor ander medisch onderzoek;
 - overdragen naar personen of bedrijven die zich buiten uw land of regio bevinden. Elke toegang tot de versleutelde gegevens zal echter gecontroleerd worden volgens de van toepassing zijnde wetten en regelgeving. Dit kan onder meer bestaan uit schriftelijke overeenkomsten die vereisen dat gegevens vertrouwelijk en veilig worden bewaard en enkel worden gebruikt voor doelstellingen die toegestaan zijn door dit toestemmingsformulier of van toepassing zijnde wetten en regelgeving.
 - gebruiken in publicaties over dit programma, maar de gegevens zullen gecodeerd blijven. Uw identiteit zal op geen enkel moment in geen enkele verzameling, programmarapportering of publicatie vrijgegeven worden.
- Het kan dat uw gegevens worden ingekeken door personen die zich in landen bevinden die op het vlak van wettelijke bescherming van gegevens niet dezelfde normen gebruiken als de EU. In dat

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

geval verbinden wij er ons toe om de voorwaarden van de Europese en de Belgische wetgeving rond de bescherming van persoonsgegevens te laten respecteren.

Bewaartermijn

Vervolgens geven wij u graag nog mee dat, conform de relevante wetgeving, de gegevens die als deel van het programma verzameld werden gedurende minstens 20 jaar, of 30 jaar indien deze gegevens ook deel uitmaken van uw medisch dossier, worden **bewaard**¹

Uw rechten met betrekking tot uw programmagegevens

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

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

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

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

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

16) Vragen/informatie/Klachten

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

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

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

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)

Drukpersstraat 35,

1000 Brussel

Tel. +32 2 274 48 00

e-mail: contact@apd-gba.be

Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)**17) HANDTEKENING**

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

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

Naam van de patiënt in drukletters	Datum (door de patiënt in te vullen)	Handtekening
Naam in drukletters van de persoon die de toestemming verkrijgt	Datum	Handtekening

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

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

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

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

CA184-MNP-RCC FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)

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

Naam van de wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger van de patiënt

Datum
(in te vullen door de wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger van <de patiënt>)

Handtekening

Verwantschap met de patiënt

Arts of persoon die het informatie- en toestemmingsgesprek voerde:

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

Naam

Handtekening

Datum
(moet dezelfde datum zijn)

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

^{1 1} De huidige wetgeving verplicht om persoonlijke informatie die deel uitmaakt van dit onderzoek gedurende 20 jaar te bewaren (en –indien van toepassing- verlengt de Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen deze bewaartermijn tot 25 jaar). In geval van een onderzoeksgeneesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt deze bewaarperiode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten