

## Information pour la patiente et formulaire de consentement

**PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL pour le ribociclib (LEE011)  
en association avec le letrozole chez les patientes ménopausées  
atteintes d'un cancer du sein avancé localement ou métastasé HER2-  
négatif avec récepteurs hormonaux positifs qui n'ont pas encore reçu  
de traitement pour le stade avancé de la maladie**

Promoteur du programme	<b>Novartis Pharma sa</b>
Personne de contact pour information	Nom : Adresse : ..... ..... ..... Tél. : .....

## Information pour la patiente et formulaire de consentement

### **Vous êtes invitée**

à participer de façon volontaire à un programme d'usage compassionnel avec le médicament «ribociclib» (également appelé LEE011) en association avec le létrozole, parce que vous êtes une patiente ménopausée atteinte d'un cancer du sein avancé localement ou métastasé HER2-négatif avec récepteurs hormonaux positifs qui n'a pas encore reçu de traitement pour le stade avancé de la maladie.

Le ribociclib est un médicament visant à bloquer certaines protéines appelées kinases cyclines-dépendantes, nécessaires à la division cellulaire. Ces protéines peuvent également contrôler la capacité de croissance du cancer du sein.

Le létrozole est un médicament qui bloque la production des hormones œstrogènes et qui, par conséquent, diminue la quantité d'œstrogènes dans l'organisme. Le létrozole s'est avéré être un médicament efficace pour le traitement du cancer du sein du type de celui dont vous souffrez.

L'association du ribociclib et du létrozole a déjà été étudiée dans le cadre de l'étude clinique de phase III MONALEESA-2. L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'ajout du ribociclib au létrozole montrerait de meilleurs résultats que le traitement par létrozole seul dans ce type de cancer du sein. L'étude a montré une amélioration significative du résultat du traitement avec l'association du ribociclib et du létrozole. Les premiers résultats ont été présentés en octobre 2016 et sont accessibles publiquement.

Avant de participer, vous devez savoir pourquoi ce programme est exécuté et en quoi il consiste. Veuillez lire attentivement ces informations et en discuter avec d'autres personnes de votre choix, par exemple un ami ou un membre de votre famille. Si vous avez des questions, veuillez les poser à votre médecin ou au personnel soignant.

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

### **Objectif de ce programme**

Le ribociclib est un nouveau médicament de la firme pharmaceutique Novartis qui n'est pas encore sur le marché en Belgique (vous ne pouvez pas l'obtenir sur prescription et/ou l'acheter). L'objectif de ce programme est de mettre à disposition le ribociclib (LEE011) en association avec le létrozole pour des patientes atteintes de votre maladie. Ce programme propose gratuitement cette combinaison de médicaments à titre d'usage compassionnel.

### **Quelles données sont recueillies 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 ci-joint avant de pouvoir commencer le traitement par ribociclib et létrozole.

Le médecin parcourra vos antécédents médicaux et procédera à quelques examens afin de vérifier si l'on peut vous administrer le ribociclib et létrozole. Il vous interrogera également sur les médicaments que vous prenez actuellement.

Pendant le traitement, on vous demandera de venir régulièrement à l'hôpital pour des examens de sécurité (paramètres vitaux, examen clinique, ECG, analyses sanguines, etc.).

### **Prise du traitement d'usage compassionnel**

Si vous acceptez de participer à ce programme et que vous êtes éligible, vous recevrez le ribociclib en association avec le létrozole.

Les instructions générales pour la prise du traitement sont les suivantes:

- Un cycle est une période de traitement de 28 jours.
- Pour le ribociclib, on vous demandera d'avaler 3 comprimés de 200 mg chacun, une fois par jour pendant 21 jours, avant de faire une pause d'une semaine sans ribociclib, au cours de chaque cycle.
- Pour le létrozole, on vous demandera d'avaler 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours.
- Le ribociclib et le létrozole doivent être pris ensemble, une fois par jour, environ au même moment de la journée, chaque jour.
- Avalez les comprimés de ribociclib et de létrozole en entier, avec un grand verre d'eau (+/- 250 ml). Ne les mâchez pas ou ne les écrasez pas. La prise le soirest fortement déconseillée.
- En cas de vomissements suivant la prise, ne prenez pas d'autre dose et informez-en le médecin ou une infirmière.
- N'oubliez aucune dose. Si vous oubliez de prendre le traitement, mais que vous vous le rappelez endéans les six heures suivant l'heure à laquelle vous étiez sensé le prendre, prenez quand-même le traitement. Si vous vous rappelez de l'oubli plus de six heures après l'heure à laquelle vous étiez sensé prendre le traitement, sautez les comprimés de ribociclib et de létrozole ce jour-là. Ne prenez pas de dose double le jour suivant pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veuillez vous assurer que vous n'avez pas pris de ribociclib pendant 7 jours avant de passer au cycle suivant.
- Ne prenez aucun médicament à base de plantes ou de compléments alimentaires pendant la prise du traitement. Les vitamines sont autorisées.
- Vous pouvez boire du jus d'orange, toutefois, il vous est interdit de manger des pamplemousses, des hybrides du pamplemousse (comme un ugli, un minnéola), des pomélos, des oranges amères (Séville), de la carambole ou tout autre produit pouvant contenir le jus de ces fruits tout au long du traitement, ainsi que pendant 7 jours avant la prise de la première dose du traitement.

Il est primordial que vous preniez le traitement en respectant les instructions du médecin. Veuillez informer le personnel traitant de tous les autres médicaments que vous prenez pendant votre participation au programme. Cela englobe les médicaments sur ordonnance, les

médicaments en vente libre, les vitamines, les préparations à base de plantes et les médicaments homéopathiques. Il est très important d'informer le personnel traitant si vous arrêtez la prise d'un médicament que vous preniez auparavant. Veuillez également informer le médecin ou le personnel si vous développez tout symptôme inhabituel, à tout moment du traitement.

Vous irez régulièrement voir votre médecin afin qu'il suive votre état de santé. Pendant la durée du traitement, votre médecin peut effectuer des examens supplémentaires selon son jugement pour évaluer votre réponse au traitement.

La dose de ribociclib que vous devez prendre peut être adaptée en fonction des résultats des examens effectués et d'effets secondaires éventuels. Votre médecin devra peut-être vous demander d'interrompre le traitement avec le ribociclib temporairement. Si c'est le cas, on vous dira quand vous pouvez reprendre le ribociclib en toute sécurité. Ceci peut aussi impliquer que vous devez vous rendre plus fréquemment à l'hôpital. Si vous présentez des effets secondaires sévères qui ne sont pas contrôlés malgré l'interruption du ribociclib, votre médecin peut décider qu'il est mieux pour vous d'arrêter le traitement définitivement.

A la fin du programme ou si quittez le programme, vous devrez restituer tous les médicaments (ribociclib et letrozole) au médecin et/ou son personnel.

### **Combien de temps ce programme va-t-il durer?**

Vous recevrez le traitement avec le ribociclib et le letrozole aussi longtemps que vous en bénéficiez. Si vous avez trop d'effets secondaires ou si votre médecin pense que le traitement ne vous aide plus, il peut être arrêté.

Si le ribociclib associé au letrozole est enregistré et remboursé pour les patientes adultes ménopausées avec un cancer du sein avancé localement ou métastasé HER2-négatif avec récepteurs hormonaux positifs qui n'ont pas encore reçu de traitement systémique pour le stade avancé de la maladie, vous recevrez une prescription pour le traitement commercial dès que disponible.

Si vous décidez à un moment donné de quitter le programme d'usage compassionnel, il convient d'en informer votre médecin ou ses collaborateurs. Ils veilleront à ce que les procédures adéquates soient suivies et à ce qu'une visite finale soit effectuée pour votre sécurité.

Si vous décidez non seulement d'interrompre le traitement mais aussi de ne plus être contactée par le médecin ou ses collaborateurs, vous pouvez retirer votre consentement. Il est important que votre médecin en soit informé. Vous pouvez parler avec lui de votre traitement ultérieur. Si vous choisissez de retirer votre consentement, cela n'aura aucun effet sur vos soins médicaux.

### **Quels sont les risques et désagréments éventuels du ribociclib et létrozole?**

Les risques sont les effets indésirables éventuels inhérents au ribociclib ou au letrozole, ou aux

prises de sang et autres procédures auxquelles vous serez éventuellement soumise et qui font partie intégrante du traitement par ribociclib et letrozole.

Les effets secondaires décrits ci-dessous proviennent d'une évaluation des données actuellement disponibles. Tout ce qui est possible sera fait pour limiter les effets secondaires, mais il n'est pas possible de savoir quels effets secondaires se produiront ainsi que leur sévérité. Contactez le plus rapidement possible votre médecin si vous présentez un de ces effets secondaires pendant la prise des médicaments car ils peuvent indiquer une affection sérieuse.

### Ribociclib

Sur base des données issues d'études en cours, menées chez des patients atteints d'un cancer, les effets secondaires suivants peuvent survenir lors de la prise de ribociclib.

#### *Les effets secondaires les plus fréquents (chez $\geq 10\%$ des patients):*

- Faible taux de globules blancs pouvant entraîner un risque d'infections (neutropénie, leucopénie ou lymphopénie)
- Faible taux de globules rouges pouvant entraîner une fatigue et une faiblesse (anémie)
- Nausées
- Diarrhée
- Vomissements
- Constipation
- Fatigue ou faiblesse généralisée (asthénie)
- Douleurs abdominales
- Gonflement des bras et/ou jambes (œdème des membres)
- Fièvre (pyrexie)
- Infections des voies urinaires
- Augmentation des taux sanguins des paramètres hépatiques (transaminases et/ou bilirubine)
- Perte d'appétit
- Mal de dos
- Mal de tête
- Insomnie
- Essoufflement (dyspnée)
- Alopécie (chute des cheveux)
- Eruptions cutanées
- Démangeaisons de la peau (prurit)
- Aphtes ou douleur dans la bouche, inflammation et/ou infection de la bouche et de la gorge

#### *Les effets secondaires fréquents (chez 1% à $< 10\%$ des patients):*

- Faible taux de plaquettes pouvant entraîner un risque d'hématomes ou d'hémorragies (thrombopénie)
- Faible taux de globules blancs, accompagné de fièvre (neutropénie fébrile)
- Évanouissements / pertes passagères de conscience et de position d'équilibre (syncope)

- Larmoiement excessif
- Dessèchement des yeux
- Altération du goût (dysgueusie)
- Indigestion pouvant être accompagnée de nausée et/ou vomissement (dyspepsie)
- Hépatotoxicité (fonction du foie troublée par des dommages aux cellules hépatiques)
- Élévation du taux de créatinine (un déchet présent dans le sang) et diminution de la capacité des reins à éliminer les déchets de l'organisme (urine)
- Perte de poids (baisse du poids corporel)
- Variations de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QTc). Il s'agit d'une anomalie du rythme cardiaque mesurée avec un ECG qui peut entraîner des sensations vertigineuses, des palpitations, des évanouissements et dans des cas graves, une perte de conscience, ainsi que le décès.
- Diminution des taux sanguins de calcium (hypocalcémie)
- Diminution des taux sanguins de potassium (hypokaliémie)
- Diminution des taux sanguins de phosphore (hypophosphatémie)
- Saignement de nez (épistaxis)
- Rougeur ou rougissement de la peau (érythème)

*Les effets secondaires rares (chez 0.1% à <1% des patients):*

- Une insuffisance hépatique

### Létrozole

*Les effets secondaires les plus fréquents (chez ≥ 10% des patients):*

- Bouffées de chaleur
- Taux de cholestérol élevé (hypercholestérolémie)
- Fatigue
- Augmentation de la transpiration
- Douleurs osseuses et articulaires (arthralgie)

*Les effets secondaires fréquents (chez 1% à < 10% des patients):*

- Éruption cutanée
- Maux de tête
- Vertiges
- Malaise (sensation de malaise général)
- Affections gastro-intestinales, tels que des nausées, des vomissements, une indigestion, une constipation et de la diarrhée
- Augmentation ou perte de l'appétit
- Douleurs musculaires
- Fragilisation ou dégénérescence osseuse (ostéoporose), entraînant des fractures osseuses dans certains cas
- Gonflement des bras, des mains, des pieds et des chevilles (œdèmes)
- Dépression

- Prise de poids
- Perte des cheveux
- élévation de la tension artérielle (hypertension)
- Douleurs abdominales
- Peau sèche
- Saignements vaginaux

*Les effets secondaires rares (chez 0.1% à <1% des patients):*

- Faiblesse, perte de force ou perte de sensation dans une partie du corps (notamment dans un bras ou une jambe), perte de coordination, nausées, difficulté à parler ou à respirer (signe d'un trouble cérébral, ex. : accident vasculaire cérébral)
- Douleur thoracique soudaine et oppressive (signe d'un trouble cardiaque)
- Difficultés à respirer, douleur thoracique, pertes de connaissance, rythme cardiaque rapide, coloration bleuâtre de la peau ou douleur soudaine dans le bras, la jambe ou le pied (signes de la formation d'un caillot sanguin)
- Gonflement et rougeur le long d'une veine, qui s'avère extrêmement sensible, voire douloureuse au toucher
- Forte fièvre, frissons ou aphtes en raison d'infections (manque de globules blancs)
- Vision trouble sévère et persistante
- Troubles nerveux, tels que de l'anxiété, de la nervosité, de l'irritabilité, une somnolence et des troubles de la mémoire, envie de dormir et incapacité à dormir suffisamment ou correctement (insomnie)
- Douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les poignets (syndrome du canal carpien)
- Altération des sens, notamment du toucher
- Affections oculaires, tels qu'une vision trouble ou une irritation de l'œil
- Palpitations, rythme cardiaque rapide
- Troubles de la peau, tels que des démangeaisons (urticaire)
- Perte ou sécheresse vaginale
- Raideurs articulaires (arthrite)
- Douleurs au niveau des seins
- Fièvre
- Soif, altération du goût, sécheresse de la bouche
- Sécheresse des muqueuses
- Perte de poids
- Infection du tract urinaire, mictions plus fréquentes
- Toux
- Taux d'enzymes élevés

Le ribociclib est un médicament expérimental qui est encore sous évaluation. De ce fait, tous les effets secondaires ne sont pas encore connus. Contactez votre médecin traitant concernant les effets secondaires possibles du traitement.

Des problèmes ou effets secondaires encore inconnus peuvent aussi survenir. Si de nouvelles informations sont disponibles qui peuvent vous aider à décider si vous voulez continuer le traitement, vous en serez informé.

### **Qui ne peut pas participer à ce programme?**

Les femmes pré-ménopausées et les femmes qui peuvent être enceinte ne peuvent pas participer à ce programme individuel. Vous devez confirmer que vous n'êtes actuellement pas enceinte.

### **Si vous deviez présenter d'autres problèmes médicaux ...**

Si les examens réalisés avant ou pendant le programme devaient révéler d'autres problèmes médicaux jusqu'alors inconnus, il se pourrait que votre médecin vous exclut du programme. Dans ce cas, il vous cherchera un autre traitement adéquat.

### **Quels sont les avantages possibles de ma participation ?**

Si vous acceptez de participer à ce programme, l'association du ribociclib et létrozole pourra ou non s'avérer bénéfique pour le traitement de la maladie dont vous êtes atteinte ou diminuer vos symptômes.

### **Quels sont les droits des participants à ce programme ?**

Si vous participez à ce programme médical d'urgence, vous devez savoir que :

\* votre participation est **volontaire** et vous devez signer un formulaire de consentement. Même après avoir signé le formulaire de consentement, vous avez le droit de mettre fin à votre participation en avertissant votre médecin. Le retrait de votre consentement n'entraînera aucun désavantage ni perte d'avantage. Votre décision n'aura aucune répercussion sur votre traitement médical futur. Votre décision n'aura pas non plus de répercussion sur vos relations avec votre médecin traitant.

\* le médecin, le Comité d'éthique médicale ou le promoteur du programme, Novartis Pharma Services A.G., peuvent également mettre fin à tout moment à votre **participation au programme**, sans votre accord. Parmi les motifs à la base de cette décision, citons notamment les possibilités suivantes :

- Vous ne respectez pas les instructions liées à la participation à l'étude ;
- La poursuite du programme serait dangereuse pour votre santé ;
- Il a été constaté en cours du programme que vous ne remplissiez pas les conditions d'admission au programme.
- Vous êtes enceinte
- Il n'est pas dans votre intérêt de continuer l'association du ribociclib et du létrozole
- Le ribociclib en association avec le létrozole est enregistré et remboursé pour les patientes adultes ménopausées avec un cancer du sein avancé localement ou métastasé



HER2-négatif avec récepteurs hormonaux positifs qui n'ont pas encore reçu de traitement systémique pour le stade avancé de la maladie. Dans ce cas, vous recevrez une prescription pour le traitement commercial dès que disponible.

\* votre **identité** et votre participation à ce programme seront traitées de façon strictement confidentielle. Le médecin codera vos données personnelles pour que votre identité reste toujours secrète. Ces données seront éventuellement transmises à des instances publiques nationales et/ou étrangères de pays membres ou non membres de l'Espace économique européen, au Comité d'éthique médicale et à d'autres médecins et/ou organisations qui travaillent en collaboration avec le promoteur. Ces données peuvent éventuellement aussi être transmises à d'autres filiales du promoteur, en Belgique et dans d'autres pays où les normes relatives à la gestion des données personnelles sont au moins du même niveau que la législation belge.

Vos données liées au programme seront traitées et analysées par voie électronique (c.-à-d. par ordinateur) ou à la main pour déterminer les résultats de ce programme. Ces données seront protégées contre tout usage abusif.

Vous avez le droit de demander au médecin du programme quelles sont les données vous concernant qui sont recueillies dans le cadre de ce programme, et dans quel but. Vous avez aussi le droit de demander au médecin de consulter vos données personnelles et éventuellement d'y apporter les corrections nécessaires. La protection des données personnelles est fixée légalement par la loi et la réglementation en vigueur concernant la protection de la vie privée (loi du 8 décembre 1992 et ses arrêtés d'exécution) et par la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient.

Si vous arrêtez prématurément votre participation au programme, votre consentement initial autorisera l'utilisation de vos données relatives à la période durant laquelle vous avez participé au programme.

\* Votre **médecin généraliste** sera informé de votre participation au programme.

Pendant le programme, il se pourrait que votre médecin du programme prenne contact avec votre médecin généraliste pour un échange d'informations vous concernant. Ces contacts sont nécessaires afin d'assurer le meilleur suivi possible de votre état de santé. Si vous le souhaitez, vous pouvez consulter cette correspondance.

### **Quels sont les devoirs des participants à ce programme ?**

\* Vous devrez vous rendre **régulièrement** à l'hôpital pour le suivi de votre état de santé. Le médecin vous demandera comment vous vous sentez.

\* Votre médecin vous informera également de certaines **limites** concernant ce que vous pouvez et ce que vous ne pouvez pas faire pendant ce programme (comme décrit ci-dessus : certains médicaments ne peuvent pas être utilisés).

\* Il est très important que vous preniez les **médicaments** comme votre médecin vous le prescrit. Informez le personnel de tous les autres médicaments (sur ordonnance, sans ordonnance, phytothérapies ou vitamines) que vous prenez pendant le programme. C'est extrêmement important. Veuillez signaler à votre médecin du programme tout symptôme inhabituel éventuel.

## **Formulaire de consentement**

**PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL pour le ribociclib (LEE011) en association avec le letrozole chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé localement ou métastasé HER2-négatif avec récepteurs hormonaux positifs qui n'ont pas encore reçu de traitement pour le stade avancé de la maladie.**

### **Déclaration du patient ou de son représentant légal :**

Je soussigné(e), confirme par la présente avoir été informé(e) sur le programme médical d'urgence et avoir reçu une copie du document « Information du patient et Formulaire de consentement ».

J'ai lu et compris leur contenu et j'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation et poser d'éventuelles questions.

Mon médecin m'a suffisamment informé(e) sur les conditions et la durée de ce 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 de l'étude à tout moment, après en avoir informé mon médecin, sans devoir en subir un quelconque désavantage.
- J'autorise les responsables du promoteur et les autorités compétentes à consulter mon dossier médical. Mes données médicales seront traitées en toute confidentialité. Je connais le but dans lequel ces données sont recueillies, traitées et utilisées dans le cadre de ce programme.
- Je consens à la collecte, au traitement et à l'utilisation de ces données médicales, comme cela est décrit dans le document d'information du patient. Je consens également au transfert et au traitement de ces données dans d'autres pays que la Belgique.
- J'autorise le promoteur du programme à utiliser ces données médicales cryptées à d'autres fins de recherche, à condition que le Comité d'éthique médicale donne à nouveau son approbation.
- Je consens tout à fait volontairement à participer à ce programme et à collaborer à tous les examens demandés. Je suis prêt(e) à fournir des informations relatives à mes antécédents médicaux, à ma consommation de médicaments et à ma participation éventuelle à d'autres études.
- Je consens à ce que mon médecin généraliste/spécialiste et les autres prestataires de soins impliqués dans mon traitement soient informés de ma participation à ce programme.

\_\_\_\_\_  
**Nom de la patiente**  
*(en majuscules)*

\_\_\_\_\_  
**Signature**

\_\_\_\_\_  
**Date**

### **Déclaration du médecin :**

Je soussigné(e), confirme par la présente avoir fourni verbalement les informations nécessaires sur ce programme d'usage compassionnel, avoir remis une copie, signée par les différentes parties, du document d'information et du formulaire de consentement, être prêt(e) à répondre, si nécessaire, à toutes les questions supplémentaires et n'avoir exercé aucune pression pour que le patient participe au programme.

\_\_\_\_\_  
**Nom (*en majuscules*)**

\_\_\_\_\_  
**Signature**

\_\_\_\_\_  
**Date**

## Patiënteninformatie en Toestemmingsformulier

**COMPASSIONATE USE PROGRAMMA voor ribociclib (LEE011) in combinatie met letrozole bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve/HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog geen behandeling kregen voor de gevorderde ziekte**

Opdrachtgever van het programma

**Novartis Pharma nv**

Contactpersoon voor informatie

## Patiënteninformatie en Toestemmingsformulier

### **U wordt uitgenodigd**

om vrijwillig deel te nemen aan een compassionate use programma met het geneesmiddel ribociclib (ook wel LEE011 genoemd) in combinatie met letrozole omdat u een postmenopauzale patiënte bent die hormoonreceptor-positieve/HER2-negatieve (HR+/HER2-) lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker heeft, waarbij u nog geen behandeling kreeg voor de gevorderde ziekte.

Ribociclib is een geneesmiddel dat bedoeld is om bepaalde eiwitten, die men cycline-afhankelijke kinasen noemt, te blokkeren. Deze eiwitten zijn nodig zodat cellen zich kunnen delen. Deze eiwitten kunnen ook de groei van borstkanker sturen.

Letrozole is een geneesmiddel dat de aanmaak van het oestrogeen hormoon blokkeert, waardoor de hoeveelheid oestrogeen in uw lichaam daalt. Van letrozole werd aangetoond dat het een doeltreffend geneesmiddel is voor HR+ borstkanker.

De combinatie van ribociclib plus letrozole werd al onderzocht in de fase III studie MONALEESA-2. In deze studie werd nagegaan of de toevoeging van ribociclib aan letrozole betere resultaten opleverde bij dit type borstkanker dan een behandeling met letrozole alleen. De studie toonde een aanzienlijke verbetering aan in de behandelingsresultaten met de combinatie ribociclib en letrozole. De eerste resultaten werden voorgesteld in oktober 2016 en zijn publiek beschikbaar.

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 compassionate use programma werd voorgelegd aan een Commissie voor Medische Ethiek.

### **Doel van dit programma**

Ribociclib 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 ribociclib (LEE011) in combinatie met letrozole ter beschikking te stellen aan patiënten met uw aandoening. In dit programma wordt deze combinatiebehandeling kosteloos ter beschikking gesteld als compassionate use 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 ribociclib in combinatie met letrozole kunt starten.

De arts zal uw medische voorgeschiedenis overlopen en zal enkele onderzoeken uitvoeren om na te gaan of u ribociclib in combinatie met letrozole kunt krijgen. Hij zal ook vragen naar de medicatie die u nu inneemt.

Tijdens de behandeling zal men u vragen om geregeld naar het ziekenhuis te komen voor

veiligheidsonderzoeken (vitale parameters, klinisch onderzoek, EKG, bloedonderzoeken, enz.).

### **De inname van de compassionate use medicatie**

Als u instemt met deelname aan dit programma en u in aanmerking komt, ontvangt u ribociclib in combinatie met letrozole.

De algemene richtlijnen voor inname van deze geneesmiddelen zijn als volgt:

- Een cyclus is een periode van 28 dagen behandeling.
- Voor ribociclib zal men u vragen om 21 dagen lang eenmaal per dag via de mond 3 tabletten van 200 mg elk in te nemen, en daarna zal u elke cyclus 1 week lang geen ribociclib nemen.
- Voor letrozole zal men u vragen om 28 dagen lang elke dag via de mond 1 tablet in te nemen.
- Ribociclib en letrozole moeten eenmaal per dag samen worden ingenomen op ongeveer hetzelfde tijdstip.
- Slik de ribociclib en letrozole tabletten in hun geheel door met een groot glas water (+/- 250 ml) zonder ze te kauwen of te pletten. Inname 's avonds wordt sterk afgeraden.
- Als u na inname van een dosis moet overgeven, neem dan geen nieuwe dosis en licht uw behandelende arts of verpleegkundige in.
- Sla geen dosissen over. Als u de behandeling vergeet in te nemen maar u denkt er binnen 6 uur na het beoogde tijdstip van inname weer aan, moet u de medicatie innemen. Als dit tijdstip langer dan 6 uur geleden is, moet u de ribociclib en letrozole tabletten voor die dag overslaan. Neem de volgende dag geen extra dosis om de vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u 7 dagen geen ribociclib inneemt vooraleer de volgende cyclus start.
- Neem tijdens het gebruik van de behandeling geen kruidenpreparaten/-medicatie of voedingssupplementen in. Vitamines zijn toegelaten.
- Sinaasappelsap is toegestaan, maar u mag gedurende de hele behandeling en 7 dagen vóór de eerste dosis van de behandeling geen pompelmoes, kruisingen van pompelmoes (zoals ugli's, minneola's), pomelo's, zure (Sevilla) sinaasappelen of sterfruit eten of producten drinken die hun sap bevatten.

Het is zeer belangrijk dat u de medicatie inneemt volgens de aanwijzingen van uw behandelende arts. Laat het behandelende personeel weten welke andere geneesmiddelen u tijdens uw deelname aan dit programma gebruikt. Dit geldt onder meer voor geneesmiddelen op voorschrift, geneesmiddelen zonder voorschrift, natuur- of kruidengeneesmiddelen, alternatieve geneesmiddelen en vitaminen. Breng het behandelende personeel op de hoogte als u ophoudt met het innemen van een geneesmiddel dat u voordien innam. Dit is heel belangrijk. Breng uw behandelende arts of het behandelende personeel op de hoogte als u ongewone klachten hebt.

U gaat op gezette tijden naar uw behandelende arts zodat uw gezondheidstoestand kan worden opgevolgd. Gedurende de gehele behandeling kunnen naar goeddunken van uw behandelende

arts tests worden uitgevoerd om vast te stellen of u op de behandeling reageert.

De dosis ribociclib die u moet innemen kan gewijzigd worden volgens de resultaten van de onderzoeken die uitgevoerd worden en mogelijke bijwerkingen. Uw arts zal u misschien moeten vragen om de behandeling met ribociclib tijdelijk te stoppen. Als dit het geval is zal men u zeggen wanneer u ribociclib opnieuw kunt innemen in alle veiligheid. Dit kan ook inhouden dat u vaker naar het ziekenhuis moet komen. Indien u ernstige bijwerkingen vertoont die niet onder controle geraken ondanks het onderbreken van ribociclib kan uw arts beslissen dat het voor u beter is om de behandeling voorgoed te stoppen.

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

### **Hoe lang zal dit programma duren?**

U zal de behandeling met ribociclib en letrozole krijgen zolang u er baat bij heeft. Wanneer u teveel bijwerkingen zou ondervinden, of wanneer uw arts denkt dat de behandeling niet meer helpt, kan er gestopt worden.

Indien ribociclib in combinatie met letrozole geregistreerd en terugbetaald wordt voor volwassen postmenopauzale vrouwen met HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog geen voorafgaande systemische behandeling kregen voor hun gevorderde ziekte, zult u een voorschrift krijgen en u zult de commerciële medicatie krijgen zodra deze beschikbaar is.

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

Indien u beslist dat u niet alleen de behandeling wilt stoppen maar ook niet meer wilt gecontacteerd worden door de arts of zijn medewerkers, dan kunt u uw toestemming intrekken. Het is belangrijk om uw 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 ribociclib en letrozole?**

Risico's zijn mogelijke bijwerkingen van ribociclib en letrozole of van bloedafnames of andere onderzoeken of procedures die u eventueel zal ondergaan en die deel uitmaken van de behandeling met ribociclib en letrozole.

De mogelijke bijwerkingen hieronder beschreven komen uit een beoordeling van de huidige beschikbare gegevens. Al het mogelijke zal gedaan worden om bijwerkingen te beperken, maar het is niet mogelijk te weten welke bijwerkingen zullen optreden of hoe ernstig ze zullen zijn. Contacteer zo snel mogelijk uw arts indien u één van deze bijwerkingen vertoont tijdens de inname van de geneesmiddelen aangezien ze mogelijk duiden op een ernstige aandoening.



### Ribociclib

Op basis van gegevens uit lopende studies bij kankerpatiënten zijn bij behandeling met ribociclib de volgende bijwerkingen mogelijk.

#### *Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij $\geq 10\%$ van de patiënten):*

- Laag aantal witte bloedcellen, wat het risico op infecties verhoogt (neutropenie, leukopenie of lymfopenie)
- Laag aantal rode bloedcellen, wat kan leiden tot vermoeidheid en zwakte (bloedarmoede)
- Misselijkheid
- Diarree
- Braken
- Constipatie
- Vermoeidheid of algemene zwakte
- Buikpijn
- Perifeer oedeem (zwellings van de ledematen)
- Koorts
- Urineweginfectie
- Verhoogde bloedwaarden voor leverparameters aangegeven door levertesten (transaminases en/of bilirubine)
- Verminderde eetlust
- Rugpijn
- Hoofdpijn
- Slapeloosheid
- Kortademigheid
- Dunner worden of verlies van het haar
- Huiduitslag
- Jeukende huid
- Zweetjes of pijn in de mond, ontsteking en/of infectie van de mond en keel

#### *Vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1% tot < 10% van de patiënten):*

- Laag aantal bloedplaatjes, wat ertoe kan leiden dat u gemakkelijk blauwe plekken en bloedingen oploopt (thrombocytopenie)
- Laag aantal witte bloedcellen met koorts (febriële neutropenie)
- Episodes van flauwvallen/bewustzijns- en houdingsverlies (syncope)
- Overmatig tranen van het oog (toegenomen traanvochtproductie)
- Droge ogen
- Smaakverandering
- Indigestie, kan gepaard gaan met misselijkheid en/of braken
- Levertoxiciteit (hepatotoxiciteit: leverletsel als gevolg van levercelschade)
- Verhoogd creatinine (een afvalproduct in het bloed) en verminderde mogelijkheid van de nieren om afvalstoffen uit het lichaam af te voeren
- Gewichtsverlies

- QTc-verlenging: dit zijn veranderingen van het hartritme gemeten door een EKG toestel. Deze afwijking van het hartritme die kan leiden tot duizeligheid, hartkloppingen, flauwvallen en, in ernstige gevallen, bewustzijnsverlies en overlijden.
- Lage bloedwaarden voor calcium
- Lage bloedwaarden voor kalium
- Lage bloedwaarden voor fosfor
- Neusbloedingen
- Roodheid of het rood worden van de huid

*Zeldzame bijwerkingen (bij 0.1% tot <1% van de patiënten):*

- Leverfalen

Letrozole

*Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij  $\geq 10\%$  van de patiënten):*

- Warmte-opwellingen (opvliegers)
- Verhoogd cholesterolgehalte
- Vermoeidheid
- Overmatig zweten
- Pijn in beenderen en gewrichten

*Vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1% tot < 10% van de patiënten):*

- Huiduitslag
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Malaise (algemeen gevoel van onbehagen)
- Maag-darm stoornissen zoals misselijkheid, braken, indigestie, constipatie, diarree
- Toename of verlies van eetlust
- Spierpijn
- Dunnere of brozere botten (osteoporose), wat in sommige gevallen leidt tot breuken
- Zwelling van armen, handen, voeten, enkels (oedeem)
- Depressie
- Gewichtstoename
- Haaruitval
- Verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- Buikpijn
- Droge huid
- Vaginale bloedingen

*Zeldzame bijwerkingen (bij 0.1% tot <1% van de patiënten):*

- Zwakte, verlies van kracht of gevoel in een deel van het lichaam (in het bijzonder arm of been), coördinatie verlies, misselijkheid, spraak- of ademhalingsproblemen (teken van een hersenaandoening, zoals beroerte).

- Plotse drukkende pijn op de borst (teken van een hartaandoening).
- Ademhalingsproblemen, pijn op de borst, flauwvallen, snelle hartslag, blauwachtige verkleuring van de huid, of plotselinge pijn in arm, been of voet (tekenen dat een bloedklonter gevormd kan zijn)
- Zwelling en roodheid langs een ader die zeer gevoelig en mogelijk pijnlijk aanvoelt bij aanraking.
- Ernstige koorts, rillingen of zweertjes in de mond door infecties (tekort aan witte bloedcellen).
- Ernstig (blijvend) wazig zicht.
- Zenuwaandoeningen zoals angst, nervositeit, prikkelbaarheid, slaperigheid, geheugenproblemen, somnolentie, slapeloosheid.
- Pijn of branderig gevoel in de handen of pols (carpaal tunnel syndroom)
- Gevoelsstoornis, vooral de aanraking
- Oogaandoeningen zoals wazig zicht, oogirritatie
- Hartkloppingen, snelle hartslag
- Huidaandoeningen zoals jeuk (urticaria)
- Vaginale afscheiding of droogheid
- Gewrichtsstijfheid (artritis)
- Pijn aan de borsten
- Koorts
- Dorst, smaakstoornis, droge mond
- Droge slijmvliezen
- Gewichtsverlies
- Urineweginfectie, verhoogde frequentie van urineren
- Hoest
- Verhoogd aantal enzymen

Ribociclib is een experimenteel geneesmiddel dat nog wordt getest. Bijgevolg zijn niet alle mogelijke bijwerkingen op dit moment bekend. Neem contact op met uw behandelende arts over mogelijke bijwerkingen van de behandeling.

Er kunnen ook problemen of bijwerkingen optreden die op dit moment nog niet bekend zijn. Als er nieuwe informatie beschikbaar komt die u kan helpen te beslissen of u de behandeling wilt voortzetten, wordt u hiervan op de hoogte gebracht.

### **Wie kan er aan dit programma niet deelnemen?**

Premenopauzale vrouwen, en vrouwen die zwanger zijn kunnen niet deelnemen aan dit individuele patiëntenprogramma. U moet bevestigen dat u op dit moment niet zwanger bent.

### **Indien andere medische problemen aan het licht zouden komen**

Indien bij de onderzoeken 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 combinatie ribociclib plus letrozole al dan niet nuttig zijn voor de behandeling van uw ziekte of voor een vermindering van uw symptomen.

**Wat zijn de rechten van de deelnemers aan dit programma?**

Indien u aan dit medisch noodprogramma 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 Services A.G., 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 de combinatie ribociclib plus letrozole verder te zetten
  - Ribociclib in combinatie met letrozole werd geregistreerd en is terugbetaald voor volwassen postmenopauzale vrouwen met HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog geen voorafgaande systemische behandeling kregen voor hun gevorderde ziekte. In dit geval zal u een voorschrift krijgen voor commerciële ribociclib en letrozole

\* 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. De bescherming van de persoonlijke gegevens is wettelijk bepaald door de geldende wet- en regelgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer (wet van 8 december 1992 en haar uitvoeringsbesluiten) en de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

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.

\* Uw **huisarts** zal op de hoogte gebracht worden van uw deelname aan het programma. Tijdens het programma zou het kunnen gebeuren dat uw behandelende arts contact opneemt met uw huisarts om informatie over u uit te wisselen. Deze contacten zijn noodzakelijk om uw gezondheidstoestand zo goed mogelijk te kunnen opvolgen. Indien u dat wil, mag u de correspondentie inkijken.

#### **Welke zijn de plichten van de deelnemer aan dit programma?**

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

\* Uw arts zal u ook informeren over bepaalde **beperkingen** 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 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 arts op de hoogte als u een ongewoon symptoom opmerkt.

## Toestemmingsformulier

**COMPASSIONATE USE PROGRAMMA voor ribociclib (LEE011) in combinatie met letrozole bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve/HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog geen behandeling kregen voor de gevorderde ziekte.**

**Verklaring van de patiënte of van haar 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 patiënte**  
*(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**