

**BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/  
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

Protocolnummer:	CA209-254
Centrumnummer:	
Titel programma:	GIDS VOOR HET GEBRUIK VAN NIVOLUMAB VOOR DE BEHANDELING VAN NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM IN HET KADER VAN UITGEBREIDE TOEGANG VOOR EEN BIJ NAAM GENOEMDE PATIËNT
Taal:	Nederlands (Be)

### Identificatie programma-arts

Volledige naam programma-arts: \_\_\_\_\_

Adres: \_\_\_\_\_

Telefoonnummer of andere contactgegevens: \_\_\_\_\_

### 1) Deelname

U wordt gevraagd om deel te nemen aan een programma voor uitgebreide toegang. 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.

### 2) Doel van het programma

Het doel van dit programma is om een enkele bij naam genoemde patiënt met niet-kleincellige longkanker toegang te geven tot nivolumab.

Nivolumab is een antilichaam (een soort menselijk eiwit) dat getest wordt om te zien of deze het immuunsysteem van het lichaam kan doen werken tegen tumorcellen. Dit geneesmiddel is momenteel goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) ter behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), subtype plaveiselcelcarcinoom, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen en ter behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom als monotherapie.!

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

Het aantal patiënten in dit programma zal variëren. Het aantal patiënten dat in dit programma wordt ingeschreven, zal afhankelijk zijn van het aantal aanvragen dat Bristol-Myers Squibb over de hele wereld ontvangt.

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

Indien u wordt ingeschreven, zal de duur van uw deelname naar verwachting ongeveer 24 maanden duren, maar dit zal afhankelijk zijn van uw respons op de behandeling. Na het voltooien van alle

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

onderzoeksbehandelingen of nadat u van behandeling teruggetrokken bent, zal men u vragen door te gaan met opvolgingsbezoeken om te controleren op bijwerkingen of mogelijke voordelen die u kan ervaren door de behandeling. U vindt meer informatie over de opvolgingsperiode van dit programma in rubriek 5 van deze geïnformeerde toestemming. Het kan ook nodig zijn om tijdens de opvolging bijkomende informatie over uw gezondheidstoestand te verzamelen, om de veiligheid van het geneesmiddel verder te evalueren. Dit wordt ook onderstaand beschreven.

Op het moment van een regelgevende beslissing over nivolumab (BMS-936558) door de gezondheidsinstanties van uw land, kan B-MS op ieder ogenblik beslissen om geen nieuwe patiënten meer te laten deelnemen aan het programma. Daarentegen zullen patiënten die op dat moment ingeschreven zijn en de behandeling krijgen, moeten overschakelen naar het in de handel verkrijgbare product van zodra dit wordt terugbetaald. Patiënten die om geldige redenen geen toegang hebben tot het in de handel verkrijgbare product, zullen verder worden behandeld met het programma-geneesmiddel. U en uw programma-arts zullen meer informatie krijgen zodra een reglementaire beslissing werd genomen door de gezondheidsinstanties van uw land.

### **4) Programmabehandelingen**

U zult nivolumab krijgen. Nivolumab wordt toegediend via een infuus. Dit betekent dat men het geneesmiddel zal geven via een naald die wordt ingebracht in een ader. De infusie neemt gewoonlijk ongeveer 1 uur (60 minuten) in beslag. Men zal een infusiepomp gebruiken om ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel over de juiste tijdspanne wordt toegediend.

Bij toetreding tot het programma zult u om de 2 weken 3 mg/kg nivolumab krijgen.

U zult op dag 1 uw eerste dosis nivolumaboplossing krijgen. Afhankelijk van uw reactie op het geneesmiddel, kunt u daarna om de 2 weken bijkomende dosissen nivolumab krijgen.

### **5) Programmaprocedures**

Indien u akkoord gaat met deelname aan dit programma, moet u dit toestemmingsformulier lezen en ondertekenen voordat gelijk welke tests of procedures worden aangevat.

Aangezien dit een programma is waarbij een nog niet in Europagoedgekeurd geneesmiddel wordt gebruikt, is het belangrijk dat u alle vragen eerlijk beantwoordt en dat u het programmapersoneel alles vertelt over uw gezondheid en medische voorgeschiedenis.

Er zijn in dit programma drie periodes: Vóór de behandeling, de behandeling zelf en de opvolging.

#### **Periode vóór de behandeling**

Voordat u uw eerste dosis medicatie krijgt, zullen de volgende stappen uitgevoerd worden:

- Ondertekenen het formulier voor geïnformeerde toestemming (informed consent form, ICF) enkel wanneer u denkt dat u de daarmee gepaard gaande risico's en de details van het programma hebt begrepen.
- Men zal uw medische voorgeschiedenis nakijken. Het is belangrijk dat u de arts alles vertelt over de medicaties die u onlangs hebt genomen, inclusief alle met of zonder voorschrift te verkrijgen middelen, huismiddeltjes of traditionele middelen, kruidensupplementen of vitamines. U moet het uw arts ook melden als u geneesmiddelenallergieën hebt.
- Algemeen lichamelijk onderzoek, waaronder lengte en gewicht.
- Men zal de vitale functies meten (hartslag, bloeddruk, ademhalingsritme en lichaamstemperatuur).

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen (woman of child bearing potential, WOCP) zal er een zwangerschapstest op urine of bloed worden afgenomen. Het resultaat van de zwangerschapstest moet negatief zijn om te kunnen deelnemen aan dit programma. U moet akkoord gaan om de vereisten voor anticonceptie te volgen, zoals ze beschreven worden in rubriek 8 van dit document.
- Men zal u vragen stellen over de symptomen die u hebt door uw ziekte (performance status).
- Afname van uw bloed (ongeveer 4 theelepels/20 ml) voor laboratoriumtests voor het meten van uw bloedchemie, waaronder nier- en leverfunctie, een telling van uw rode en witte bloedcellen en uw bloedplaatjes, het meten van uw schildklierfunctie en het controleren op infectie met hepatitis B of C. U mag geen hiv gehad hebben en uw hepatitis B- en C-tests moeten negatief zijn om u toe te laten in het programma.
- Computertomografie-scan (CT-scan) of beeldvorming met magnetische resonantie (magnetic resonance imaging, MRI) van de gekende locaties van uw ziekte. Dit zijn speciale procedures waarvoor röntgenstralen (CT) of magnetische velden (MRI) worden gebruikt om beelden te vormen van de binnenkant van uw lichaam. Met deze beelden kan uw arts uw ziekte onder toezicht houden vóór, tijdens en na de toediening van nivolumab.
- Hersenscan (CT of MRI) (kan uitgevoerd worden indien uw programma-arts hiertoe beslist).
- Botscan (kan worden uitgevoerd indien uw programma-arts hiertoe beslist). Een botscan is een procedure waarbij een zeer kleine hoeveelheid radioactief materiaal in een ader in uw arm wordt geïnjecteerd. Het radioactieve materiaal wordt dan door uw bloed tot in uw botten gebracht. Zo kan de arts bepalen of de kanker zich naar uw botten heeft verspreid.

### **Behandelingsperiode**

Bezoeken tijdens de behandelingsperiode: Tijdens elk programmabezoek vinden metingen plaats van vitale functies, inclusief bloeddruk en hartslag in zittende houding, lichamelijke metingen en een lichamenlijk onderzoek.

- Bloedstalen worden afgenomen om 1 of meer van het volgende te evalueren:
  - Uw bloedchemie, waaronder nier- en leverfunctie, een telling van uw rode en witte bloedcellen en uw bloedplaatjes, het meten van uw schildklierfunctie voorafgaand aan de infusie met het programmageneesmiddel (ongeveer 2,5 theelepels of 13 ml) als onderdeel van uw standaardzorg.
- Men beveelt aan om een CT- of MRI-scan uit te voeren van de locaties van uw ziekte of mogelijke uitzaaiingen van uw ziekte, zoals vereist volgens de lokale zorgstandaard.
- Men beveelt aan om een CT- of MRI-scan uit te voeren van de hersenen (uit te voeren zoals bepaald door uw programma-arts), zoals vereist volgens de lokale zorgstandaard.

De periode tussen elke behandeling met de programmamedicatie heet een cyclus. Een cyclus is in dit programma gedefinieerd als 2 weken (14 dagen).

U zal behandeld worden met 3 mg/kg nivolumab IV. U krijgt nivolumab als een intraveneuze infusie over 60 minuten op dag 1 en daarna om de 2 weken (14 dagen).

Tijdens elk bezoek waarbij u de programmamedicatie krijgt, zult u een kort lichamenlijk onderzoek ondergaan, evenals bloedtests en een beoordeling van eventuele bijwerkingen die u hebt.

Als u veranderingen in uw lichaam of enige nieuwe of erger wordende bijwerkingen ervaart tijdens of na de infusie, moet u onmiddellijk de programma-arts of -verpleegkundige hierover inlichten.

Tijdens de behandelingsperiode zal men u vragen stellen over uw aandoening, waaronder :

- hoe uw kanker uw dagelijkse activiteiten beïnvloedt;

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- welke geneesmiddelen u hebt genomen of die u momenteel neemt, inclusief kruidensupplementen en zelfzorggeneesmiddelen;
- welke bijwerkingen u hebt ondervonden. Bij uw bezoeken in het ziekenhuis moet u de ontwikkeling van alle nieuwe of erger wordende medische problemen (sedert uw laatste bezoek) aan de programma-arts melden, of aan iemand anders van het programmapersoneel dat u verzorgt.

Indien uw arts dit nodig acht, zal men u vragen om naar de raadpleging van uw arts of naar het ziekenhuis terug te komen.

Tijdens de bezoeken in de behandelingsperiode zullen sommige of alle beoordelingen die werden uitgevoerd voordat u uw eerste dosis kreeg, opnieuw gedaan worden. Vereisten voor routinematige zwangerschapstests worden beschreven in rubriek 8.

Indien u bijwerkingen ondervindt, kan men u vragen om vaker naar de raadpleging terug te komen (bijvoorbeeld om de 1-2 weken) tot de bijwerkingen beter worden. Men kan u voorstellen de programmageneesmiddelen stop te zetten.

Het is mogelijk dat u vroeger dan gepland de programmabehandeling moet stopzetten indien de programmabehandelingen niet werken zoals voorzien of indien u onaanvaardbare bijwerkingen hebt. Uw arts zal u op de hoogte brengen indien dit gebeurt.

### **Opvolgingsperiode na de behandeling**

Wanneer u de programmamedicatie stopzet of voltooit, start voor u het laatste deel van het programma, de opvolgingsperiode genaamd. Tijdens deze periode zal uw programma-arts uw gezondheidstoestand blijven beoordelen. Het is bijvoorbeeld belangrijk om te weten of u hersteld bent, een ziekte hebt ontwikkeld, of een belangrijke bijwerking hebt ondervonden.

#### Initiële opvolgingsperiode (bezoeken 1 en 2):

Nadat u met de programmabehandeling bent gestopt, vinden de opvolgingsbezoeken plaats in de spreekkamer van uw arts - het eerste bezoek zal ongeveer een maand na uw stopzetting van de behandeling plaatsvinden, en het tweede zal ongeveer twee maanden na het eerste opvolgingsbezoek plaatsvinden. Men zal u dezelfde vragen stellen over uw medische toestand als tijdens de periode waarin u het programmageneesmiddel gebruikte.

Ook kunnen de procedures/stalen die uitgevoerd en/of afgenomen worden terwijl u het programmageneesmiddel neemt, worden herhaald bij één of meer van deze opvolgingsbezoeken.

#### Aanvullende opvolging (na opvolgingsbezoek 2):

Indien uw programma-arts hiertoe beslist, kunnen er voor u bijkomende opvolgingsbezoeken zijn. Men zal u dezelfde vragen stellen over uw medische toestand als tijdens de periode waarin u het programmageneesmiddel gebruikte. Ook kunnen de procedures/stalen die uitgevoerd en/of afgenomen worden terwijl u het programmageneesmiddel neemt, worden herhaald bij één of meer van deze opvolgingsbezoeken.

Indien het nodig is om de veiligheid van het geneesmiddel verder te evalueren, kan het nodig zijn om aanvullende informatie te hebben over uw gezondheidstoestand. Uw programma-arts kan proberen programmagerelateerde informatie over uw gezondheid te verkrijgen van u of van andere bronnen, inclusief uw huisarts en publieke bronnen, zoals nationale patiëntenregisters (bijv. kankerregisters). Hiervoor kan men opnieuw contact met u opnemen via de telefoon of schriftelijk.

### **Indien uw programma-arts u niet kan bereiken**

Wanneer uw programma-arts u moet opvolgen maar u niet kan vinden, kan hij of zij proberen om uw nieuwe adres, telefoonnummer of actuele gezondheidstoestand te achterhalen door te bellen of te

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

schrijven naar de perso(o)n(en) die u als uw secundaire contactpersonen hebt opgegeven. Indien uw programma-arts bij uw secundaire contactpersonen geen contactinformatie kan verkrijgen, kan hij of zij een vertegenwoordiger van een derde vragen om u te helpen vinden. Uw arts kan met deze vertegenwoordiger beperkte informatie over u delen, zoals uw naam en laatst gekende adres. Deze vertegenwoordiger zal openbare informatiebronnen raadplegen om uw huidige contactgegevens te vinden, zoals openbare gezondheidsregisters en -databases. De vertegenwoordiger zal deze informatie uitsluitend delen met de programma-arts, om te helpen bij het voltooien van het opvolgingsstadium van het programma. Enkel de programma-arts of een lid van zijn/haar team zal in contact treden met u of uw familieleden.

### **6) Uw verantwoordelijkheden**

Tijdens de behandelingsperiode zal men u vragen om naar de spreekkamer van uw arts of naar het ziekenhuis terug te komen, zoals hierboven uiteengezet.

Bij elk bezoek:

- Men zal u vragen om de programmageneesmiddelen te gebruiken zoals opgedragen.
- Men zal u vragen hoe u zich voelt en of u eventuele bijwerkingen hebt gehad. Uw arts kan medicatie voorschrijven om sommige van de bijwerkingen onder controle te houden. De meeste bijwerkingen zullen verminderen eens u klaar bent met de programmageneesmiddelen.

Vertel de programma-arts over alle geneesmiddelen die u neemt, inclusief voorgeschreven medicatie, kruidensupplementen en zelfzorggeneesmiddelen, aangezien andere geneesmiddelen de werking van het programmageneesmiddel kunnen wijzigen.

Bespreek alle medicatie (op voorschrift of vrij verkrijgbaar) die u wilt beginnen nemen met uw programma-arts voordat u deze begint te nemen. Sommige geneesmiddelen mogen niet ingenomen worden terwijl u aan dit programma deelneemt. Uw programma-arts zal u uitleggen welke deze geneesmiddelen zijn.

Breng de programma-arts op de hoogte van alle veranderingen in uw gezondheid.

Breng uw programma-arts op de hoogte van alle medische behandelingen die u moet ondergaan tijdens het programma (zoals electieve chirurgie of bestraling).

Breng uw programma-arts of het programmapersoneel op de hoogte indien uw adres, telefoonnummer of andere contactinformatie verandert.

Indien u vragen of twijfels hebt over de geneesmiddelen die in dit programma worden gebruikt, dan kunt u op elk gewenst moment contact opnemen met uw arts of een lid van zijn of haar team.

### **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

**BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/  
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

Nivolumab kan een of meer van de onderstaande bijwerkingen veroorzaken. Deze informatie is gebaseerd op gegevens van kankerpatiënten in andere klinische onderzoeken met nivolumab. Ook momenteel onbekende bijwerkingen zijn mogelijk. Waarschuw onmiddellijk uw arts of verpleegkundige als u bijwerkingen ervaart.

De meest voorkomende bijwerkingen van nivolumab zijn de volgende:

- Vermoeidheid
- Huidreacties: waaronder uitslag, jeuk, netelroos, roodheid en droge huid
- Diarree
- Misselijkheid
- Buikpijn
- Verminderde eetlust
- Laag aantal rode bloedcellen
- Koorts
- Gewrichtspijn of -stijfheid

Minder vaak voorkomende bijwerkingen van nivolumab zijn onder meer de volgende:

- Darmontsteking
- Abnormale waarden van de bloedtest op de leverfunctie
- Verlies van kleur (pigment) in delen van de huid
- Droge mond
- Braken
- Gewichtsverlies
- Afwijkingen van de schildklier
- Afwijkingen in de bloedchemie, waaronder lage bloedwaarden voor fosfaat, magnesium en kalium.
- Hoog gehalte aan urinezuur in het bloed
- Longontsteking (pneumonitis - zie details hieronder)
- Hoesten
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Laag aantal witte bloedcellen
- Rillingen
- Spierpijn, -zwakte, -stijfheid, -spasmen of -verlamming
- Pijn in armen of benen
- Een tintelend of brandend gevoel, of gevoelloosheid in de handen en voeten

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- Kortademigheid
- Abnormale smaak
- Opvliegers
- Hoge of lage bloeddruk
- Allergische reactie tijdens of tussen de infusen met het programmageneesmiddel in
- Verhoogde gevoeligheid van de huid aan zonlicht
- Verstopping
- Slikproblemen
- Brandend maagzuur
- Laag aantal bloedplaatjes (kan het risico van bloeding verhogen)

Zeldzame maar mogelijk ernstige bijwerkingen van nivolumab zijn onder de meer de volgende:

- Laag zuurstofgehalte in het bloed
- Acut longletsel of longfalen
- Vochtophoping rond de longen
- Blindedarmontsteking
- Stijging van ontstekingsmarkers in het bloed (bv. lipase)
- Afwijkingen van de bijniere
- Ontsteking van de hypofyse
- Veranderingen in het gezichtsvermogen (waaronder verminderd of wazig zicht), oogontsteking of bloeding in het oog
- Leverontsteking
- Acut nierletsel of -falen
- Abnormale productie van bloedcellen
- Ontsteking van de mond en de wand van het spijsverteringskanaal
- Zwelling van gezicht, armen of benen
- Ontsteking van de pancreas
- Rugpijn
- Auto-immuunziekten waaronder syndroom van Guillain-Barré (geassocieerd met progressieve spierzwakte of verlamming)
- Ongemak op de borst
- Hartkloppingen
- Ontsteking van het hart of de hartwand
- Vochtophoping rond het hart
- Verhoogde bloedsuikerspiegel

## BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)

- Uitdroging
- Infecties: waaronder sepsis, longinfecties en huidinfecties.
- Verminderde stoelgang
- Desoriëntatie
- Zwelling van de blinde vlek in de ogen
- Ontsteking van de oogzenuw
- Ontsteking of verlies van de hersenwand en het ruggenmerg
- Geneesmiddelenreactie met uitslag, afwijkingen in de bloedcellen, opgezette lymfeknopen, en betrokkenheid van interne organen (waaronder de lever, nieren en longen); bekend onder de naam DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen)
- Myasthenia gravis, een aandoening van het zenuwstelsel die zwakte kan veroorzaken van de oog-, gezichts-, ademhalings- en slikspieren. Het overlijden van een patiënt, die werd behandeld met nivolumab en ipilimumab samen werd toegeschreven aan myasthenia gravis en een ernstige infectie (sepsis)
- Abnormale hersenfunctie omwille van een ontsteking van de hersenen
- Rhabdomyolyse (spierweefsel dat wordt afgebroken en in de bloedbaan terecht komt waardoor het mogelijk de nieren kan beschadigen) en polymyositis (chronische spierontsteking die gepaard gaat met spierzwakte) werden gemeld bij een patiënt

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

Uw programma-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 zullen regelmatig tests uitvoeren, onder andere lichamelijke onderzoeken, meten van het zuurstofgehalte via niet-invasieve tests (d.w.z. met een pulsoximeter), bloedonderzoeken, röntgenonderzoek van de borstkas en/of CT-scans.

**Licht uw programma-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

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- elke wijziging in de hoeveelheid zuurstof die u nodig hebt
- elke koorts, vermoeidheid of andere symptomen die zich tezelfdertijd met eventuele wijzigingen in uw ademhaling of andere longsymptomen voordoen

Indien u symptomen begint te ontwikkelen, zal uw programma-arts u vragen om naar het ziekenhuis terug te komen voor bijkomende onderzoeken. Het kan hierbij gaan om een lichamelijk onderzoek, meting van het zuurstofgehalte, bloedonderzoeken, röntgenfoto's van de borstkas en/of CT-scans. U zult zeer nauw opgevolgd worden voor wijzigingen in uw algemene longsymptomen. Mogelijk moet u voor controle in het ziekenhuis opgenomen worden. Het is mogelijk dat u specifieke behandeling nodig hebt om de pneumonitis onder controle te brengen. U kunt ook onderzocht worden door een specialist in long ziekten (pneumoloog). Dit is een expert in de manier waarop uw longen werken.

Langdurige behandeling met ontstekingsremmende geneesmiddelen, die soms nodig zijn om de bijwerkingen van de behandeling met nivolumab 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.

Soms krijgen patiënten allergische reacties op de kleurstoffen die bij CT-scans gebruikt worden. Dit komt zelden voor. Het kan gepaard gaan met jeuk of huiduitslag. In ernstige gevallen kunt u ademhalingsmoeilijkheden en een gevaarlijke daling van uw bloeddruk krijgen. Indien u weet dat u allergisch bent voor de kleurstof of voor jodium of schaaldieren, moet u dit melden aan uw programma-arts en de radioloog. Tijdens deze scans wordt u blootgesteld aan variërende hoeveelheden straling.

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.

### **8) Risico's voor de voortplanting, ongeboren baby's en kinderen die borstvoeding krijgen**

#### **8A. Algemene verklaring**

U mag niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en ook mag u niet zwanger worden en geen borstvoeding geven terwijl u de programmabehandelingen neemt. Vrouwen mogen terwijl ze nivolumab krijgen en tot 18 weken na de laatste dosis nivolumab geen borstvoeding geven. U moet tijdens dit programma en tot 23 weken na uw laatste dosis programmageneesmiddel (een) geschikte anticonceptiemethode(s) gebruiken om te vermijden dat u zwanger wordt. Mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een vruchtbare vrouw moeten gedurende een periode tot 31 weken na de laatste dosis programmageneesmiddel ook (een) doeltreffende anticonceptiemethode(s) gebruiken om te vermijden dat ze hun partner zwanger maken. Neem onmiddellijk contact op met uw programma-arts als u verandert van voorbehoedsmiddel, of als u begint met medicatie, al dan niet op voorschrift (ook vrij verkrijgbare geneesmiddelen en kruidenmiddelen), die niet door de programma-arts is voorgeschreven.

#### **8B. Onvoorspelbare risico's**

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

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

### **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 noodzakelijk 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 een antilichaam is, denkt men dat het risico van 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 programma uitgevoerd bij apen om de effecten van nivolumab op de zwangerschap te beoordelen. Uit de preliminaire bevindingen bleek een stijging van het aantal miskramen in een laat stadium en ook overlijden van premature zuigelingen. De bevindingen uit deze programma's met dieren 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 met dosissen die 9 maal hoger zijn dan de dosis voor mensen van 3 mg/kg om de 2 weken die in dit klinisch onderzoek wordt gebruikt.

### **8D. Uitkomsten van zwangerschap bij de mens**

Het gebruik van nivolumab 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 was de baby iets onder het normale gewicht.

### **8E. Bevindingen met vergelijkbare geneesmiddelen in deze klasse**

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

### **8F. Significante bevindingen met vergelijkende onderzoeksgeneesmiddelen (comparators)**

Niet van toepassing.

### **8G. Gebruik van een anticonceptiemethode die in dit programma verboden is**

Uw programma-arts zal verboden en aanvaardbare anticonceptiemethodes bespreken voor toepassing tijdens uw deelname aan dit programma.

Elk gebruikt voorbehoedsmiddel moet zeer doeltreffend zijn, met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar. Als u een voorbehoedsmiddel begint te gebruiken in de loop van het programma, moet u het met uw arts bespreken.

Patiënten moeten akkoord gaan om minstens 2 anticonceptiemethodes toe te passen, waarbij één van de methodes een zeer doeltreffende methode is en de andere methode ofwel zeer doeltreffend moet zijn of minder doeltreffend, zoals hieronder vermeld:

### **ZEER DOELTREFFENDE ANTICONCEPTIEMETHODES**

- Mannencondoom met zaaddodend middel

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- Hormonale anticonceptiemethodes waaronder gecombineerde orale anticonceptiepil, vaginale ring, injecteerbare, implanteerbare anticonceptie en spiraaltjes zoals het Mirena®-spiraaltje bij een WOCBP-patiënte of de WOCBP-partner van een mannelijke patiënt. Vrouwelijke partners van mannelijke patiënten die aan het programma deelnemen, mogen anticonceptie gebruiken op basis van hormonen als een van de aanvaardbare anticonceptiemethodes, aangezien zij het programmageneesmiddel niet zullen krijgen.
- Niet-hormonenhoudend spiraaltje, zoals ParaGard®
- Afbinding van de eileiders
- Vasectomie
- Volledige onthouding

OPMERKING: Volledige onthouding wordt gedefinieerd als het geheel vermijden van heteroseksuele betrekkingen en is een aanvaardbare vorm van anticonceptie voor alle programmageneesmiddelen. Patiënten die kiezen voor volledige onthouding moeten geen tweede anticonceptiemethode gebruiken, maar vrouwelijke patiënten moet verder zwangerschapstests blijven ondergaan. Aanvaardbare alternatieve zeer doeltreffende anticonceptiemethodes moeten besproken worden in het geval de patiënt ervoor kiest afstand te doen van volledige onthouding.

### **MINDER DOELTREFFENDE ANTICONCEPTIEMETHODES**

- Pessarium met zaaddodend middel
- Cervixkapje met zaaddodend middel
- Vaginale spons
- Mannencondoom zonder zaaddodend middel
- Pillen met enkel progestine voor WOCBP-patiëntes of WOCBP-partners van mannelijke patiënten
- Vrouwencondoom

OPMERKING: Een mannen- en vrouwencondoom mogen niet samen gebruikt worden.

U moet uw programma-arts raadplegen voordat u tijdens het programma verandert van voorbehoedsmiddel.

### **8H. Vereisten voor zwangerschapstests**

Indien u een vrouw bent die zwanger kan worden, zult u binnen de 24 uur voorafgaand aan uw eerste dosis programmamedicatie een zwangerschapstest ondergaan, en nadien om de 4 weken terwijl u het programmageneesmiddel krijgt en gedurende 23 weken na het einde van de behandeling of vroegtijdige stopzetting van het programmageneesmiddel om de 4 weken of vaker indien dit verplicht is volgens de plaatselijk zorgstandaard. Zwangerschapstests mogen thuis uitgevoerd worden indien een bezoek aan de spreekkamer anders niet nodig is. Er moeten telefonische contacten plaatsvinden om de resultaten te verkrijgen van alle patiënten die hun zwangerschapstests thuis uitvoeren nadat ze hun behandeling met het programmageneesmiddel hebben stopgezet. Eventuele positieve resultaten moeten bevestigd worden door een zwangerschapstest op serum in het ziekenhuis.

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

### **8I. 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 twee maandstonden in), moet u onmiddellijk contact opnemen met uw programma-arts.

### **8J. Stopzetting van het programma**

Indien u tijdens dit programma zwanger wordt, zult u de programmamedicatie onmiddellijk moeten stopzetten en zal men u doorverwijzen naar een verloskundige. U wordt nog steeds opgevolgd op bijwerkingen of mogelijke voordelen van de programmabehandeling, op voorwaarde dat dit veilig is voor u en uw ongeboren baby. Uw arts zal dit, en de opties voor aanvullende gepaste zorg voor uw kanker, met u bespreken. Bristol-Myers Squibb heeft geen financiering voorzien voor de kosten van gelijk welke verloskundige zorg, kinderczorg of aanverwante zorg en is ook niet van plan om die te betalen.

### **8K. Melden van zwangerschap**

Bij een zwangerschap zal men uw zwangerschap en de afloop ervan melden aan Bristol-Myers Squibb.

### **8L. Informatie voor mannen met een vruchtbare vrouwelijke partner**

De meeste programmageneesmiddelen houden geen risico in voor vrouwen die zwanger worden terwijl hun mannelijke partner een programmapatiënt is.

Toch zal men u vragen uw programma-arts op de hoogte te stellen als uw partner zwanger wordt terwijl u in dit programma bent ingeschreven. Men zal u en uw partner vragen informatie te verschaffen over de uitkomst van de zwangerschap. Bristol-Myers Squibb heeft geen financiering voorzien voor kosten van gelijk welke verloskundige zorg, kinderczorg of aanverwante zorg en is ook niet van plan om die te betalen.

### **8K. Volledige onthouding**

Volledige onthouding wordt bepaald als het algeheel vermijden van heteroseksuele betrekkingen. Volledige onthouding is een aanvaardbare vorm van anticonceptie en moet gebruikt worden tijdens de hele duur van het programma en voor de duurtijd die wordt aangegeven in rubriek 8A. Het is niet nodig een tweede anticonceptiemethode toe te passen indien men kiest voor onthouding. Vrouwen die zwanger kunnen worden en die kiezen voor volledige onthouding, moeten verder zwangerschapstests blijven ondergaan, zoals aangegeven in rubriek 8H.

## **9) Voordelen**

Het is niet mogelijk te voorspellen of u al dan niet persoonlijk voordeel zult halen uit de behandeling die in dit programma wordt gegeven. De kennis die men uit dit programma verkrijgt, kan in de toekomst ook andere patiënten helpen.

Nivolumab kan al dan niet leiden tot verbetering van uw longkanker. De kennis die men uit dit programma verkrijgt, kan ook andere patiënten met kanker helpen in de toekomst.

## **10) Alternatieve behandeling**

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

Andere voor uw aandoening beschikbare behandelingen zijn:

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- behandeling of verzorging van uw kanker zonder deelname aan een programma;
- deelname aan een ander programma met een experimenteel geneesmiddel;
- geen behandeling;
- **Comfortverzorging, 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. Comfortverzorging probeert u zo actief en comfortabel mogelijk te houden. Voorbeelden van comfortverzorging voor niet-kleincellige longkanker zijn onder meer radiotherapie, heekkundige verwijdering van de ziekte die zich buiten de longen heeft uitgezaaid of medicatie die wordt gebruikt om de pijn van uitzaaiingen van de tumor te verzachten.

Praat met uw arts over uw keuzes.

### **11) Compensatie van letsel**

Indien u tijdens uw deelname aan dit programma letsel oploopt, dan moet u zo snel mogelijk persoonlijk contact opnemen met de programma-arts, of via het telefoonnummer dat u vindt op pagina 1 van dit toestemmingsformulier. U kunt op dezelfde manier medische zorg krijgen zoals u normaalgezien andere medische zorg zou verkrijgen.

Een **programmagerelateerd letsel** is een lichamelijk letsel dat rechtstreeks veroorzaakt wordt door het programmageneesmiddel zoals beschreven in de programmagids of door medische procedures die verplicht zijn door het programma en niet behoren tot de zorgstandaard.

Een **programmagerelateerd letsel** omvat geen letsels die rechtstreeks veroorzaakt zijn door een van de volgende:

- het natuurlijk verloop van uw onderliggende ziekte of medische aandoening;
- het niet opvolgen van de instructies in dit toestemmingsformulier of die door het programmapersoneel worden gegeven.

Bristol-Myers Squibb zal geen compensatie of terugbetaling voorzien voor eventuele letsels in verband met dit programma.

### **12) Eventuele evenredige betaling**

Er zal geen vergoeding betaald worden voor uw deelname aan dit programma.

### **13) Eventuele verwachte kosten**

Men zal u en/of uw ziekteverzekeraar kosten voor procedures, tests en behandelingen die beschouwd worden als standaardzorg voor uw ziekte (routinematige behandeling die u zou krijgen als u geen deel zou uitmaken van het programma) in rekening brengen. Dit zijn onder meer laboratoriumtests, röntgenopnames, MRI's, scans, operaties, artsenhonoraria en routinematige medische zorg. Indien u een privé-ziekteverzekering hebt, dan moet u bij uw verzekeraar nagaan, en dit voordat u toestemt tot deelname aan dit programma, of deelname aan dit programma geen invloed heeft op uw medische verzekeringsdekking.

De kosten van nivolumab zullen niet aangerekend worden aan u en/of uw verzekeraar.

Bristol-Myers Squibb biedt nivolumab gratis aan.

### **14) Vrijwillige deelname / stopzetting van de behandeling of intrekking van toestemming**

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

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.

Eventuele informatie die werd verzameld voordat u zich terugtrok, zal bewaard worden en gebruikt worden om het programma te vervolledigen.

Vergeet niet dat in rubriek 5 de activiteiten voor opvolging worden beschreven die kunnen starten nadat u hebt beslist om de programmabehandeling te stoppen. Als u beslist om de programmabehandeling te stoppen, zal uw programma-arts niet veronderstellen dat u zich uit het programma hebt teruggetrokken, maar aannemen dat u wilt blijven deelnemen aan de activiteiten van de opvolging beschreven in rubriek 5. Als u niet wilt deelnemen aan sommige of alle activiteiten van de opvolging, moet u uw programma-arts schriftelijk informeren en duidelijk aangeven welke activiteiten u niet wenst uit te voeren.

Bristol-Myers Squibb kan op elk mogelijk moment het programma stopzetten.

### **15) Sponsor**

Uw arts en/of de instelling waar u het programmageneesmiddel zult krijgen, zullen de sponsor van dit programma zijn.

### **16) Vertrouwelijkheid, verzameling en gebruik van programmagegevens.**

#### **16A. Verzameling van programmagegevens**

Uw programma-arts en zijn of haar personeel zal informatie verzamelen over u die relevant is voor dit programma. Dit is meer bepaald informatie over uw naam, adres, contactgegevens, geboortedatum, medisch dossier, gezondheid, uw ras, etnische oorsprong, uw levensstijl en seksleven. Deze verzamelde informatie over u noemt men in dit document "gegevens" of "programmagegevens".

#### **16B. Vertrouwelijkheid van programmagegevens en versleutelde gegevens**

Voor 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. De programma-arts zal de programmagegevens die over u werden verzameld in een rapport noteren waarbij men de u toegewezen code zal gebruiken, en niet uw naam. Dit is om uw programmagegevens te beschermen door deze anoniem te maken voor de meeste programmadoeleinden.

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 16C beschreven.

Uit sommige programmagegevens zal uw identiteit blijken (zoals in medische dossiers). De manieren waarop deze gegevens mogen gebruikt en gedeeld worden, staan hieronder in rubriek 16D beschreven.

#### **16C. Gebruik en delen van versleutelde gegevens**

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

- de programma-arts en het programmapersoneel

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- 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)
- binnen- of buitenlandse gezondheidsinstanties, zoals bijvoorbeeld het Amerikaanse Voedsel- en Geneesmiddelenagentschap (Food and Drug Administration, FDA)
- institutionele controleraden (Institutional Review Boards, IRB's)
- andere personen zoals vereist door de wet

Uw versleutelde gegevens zullen gebruikt worden in het kader 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.
- indienen bij gezondheidsautoriteiten met als doel productregistratie. Hierbij kunnen ze ingekeken worden door leden van de gezondheidsautoriteiten in uw land, onafhankelijke ethische commissies (Independent Ethics Committees, IEC) / institutionele controleraden (Institutional Review Boards, IRB's) of andere personen zoals door de wet vereist is.
- 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.

### **17) Vragen/informatie**

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 een experimenteel geneesmiddel. 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.

### **18) HANDTEKENING**

Ik heb de informatie in dit formulier voor geïnformeerde toestemming gelezen en begrepen. Ik heb de gelegenheid gekregen om vragen te stellen, en al mijn vragen zijn beantwoord.

Ik zal een ondertekende en gedateerde kopie ontvangen van dit formulier voor geïnformeerde toestemming.

Vink één vakje aan:

## BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)

- 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 <u>die de toestemming verkrijgt</u>	_____ Datum	_____ Handtekening

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

Voor programma's waarbij speciale bevolkingsgroepen betrokken zijn (bijv. mentaal gehandicapte personen, analfabeten), moeten de volgende bijkomende handtekenen voorzien worden, zoals gepast voor die bepaalde patiëntenpopulatie.

Indien de deelnemer (of, indien van toepassing, de wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger) niet in staat is dit ICF te lezen, is de handtekening van een onpartijdige getuige vereist. Een onpartijdige getuige is een persoon die onafhankelijk is van het programma en die niet beïnvloed wordt door het programmapersoneel of de mensen die bij het programma betrokken zijn. De onpartijdige getuige moet het hele proces van geïnformeerde toestemming bijwonen en het document voor geïnformeerde toestemming en alle andere schriftelijke informatie lezen.

De informatie in dit document voor geïnformeerde 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 ondertekeninglijn geplaatst.

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

## BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)

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

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.

Numéro de protocole :	CA209-254
Numéro du centre :	
Titre du programme :	DOCUMENT D'ORIENTATION DESTINÉ AU PATIENT PARTICIPANT AU PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL UTILISANT DU NIVOLUMAB DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES
Langue :	Français

### Identification du médecin du programme

Nom complet du médecin du programme : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Téléphone ou autres coordonnées : \_\_\_\_\_

### 19) Participation

Il vous est demandé de participer à un programme d'accès étendu. Votre éligibilité à participer à ce programme dépend de critères d'éligibilité bien spécifiques. 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 vous demander.

### 20) Objectif du programme

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

L'objectif de ce programme est de faire en sorte qu'un patient particulier atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules ait accès au nivolumab.

Le nivolumab est un anticorps (un type de protéine humaine) qui est testé afin de déterminer s'il peut permettre au système immunitaire de l'organisme de lutter contre les cellules tumorales. Nivolumab est approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure et pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) en monothérapie.!

### **21) Nombre approximatif de participants et durée estimée de votre participation au programme**

Le nombre de patients de ce programme sera amené à varier. Le nombre de patients inclus dans ce programme dépendra du nombre de demandes que Bristol-Myers Squibb reçoit du monde entier.

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

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

Au moment où une décision réglementaire sera prise concernant le nivolumab (BMS-936558) par l'autorité de santé du pays où vous vivez, Bristol-Myers Squibb pourra décider à tout moment d'arrêter d'inclure de nouveaux patients dans le programme. Par contre, les patients qui sont déjà inclus et qui reçoivent le traitement devront passer au produit disponible dans le commerce dès son remboursement. Les patients qui n'ont pas accès au produit disponible dans le commerce pour de bonnes raisons continueront à être traités par le médicament du programme. De plus amples informations seront communiquées au médecin du programme et à vous une fois la décision réglementaire prise par l'autorité de santé de votre pays.

### **22) Traitements du programme**

Vous recevrez le nivolumab. Le nivolumab est administré par perfusion intraveineuse (IV), ce qui signifie que le médicament est une solution perfusée dans une veine à l'aide d'une aiguille. La perfusion prend habituellement environ 1 heure (60 minutes). Une pompe à perfusion sera utilisée pour s'assurer que la bonne quantité de médicament est administrée pendant le bon intervalle de temps.

À l'entrée dans le programme, vous recevrez 3 mg/kg de nivolumab toutes les 2 semaines.

Vous recevrez votre première dose de nivolumab au jour 1. Vous pourrez ensuite recevoir des doses supplémentaires de nivolumab toutes les 2 semaines, en fonction de votre réponse au médicament.

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

### **23) Procédures du programme**

Si vous acceptez de participer à ce programme, vous devez lire et signer ce formulaire de consentement avant que toute procédure ou analyse ne soit commencée.

Étant donné qu'il s'agit d'un programme portant sur un médicament non encore approuvé en Europe, il est important de répondre à toutes les questions avec honnêteté et d'informer le personnel du programme de vos antécédents médicaux et de santé complets.

Ce programme comporte trois périodes : Pré-traitement, traitement, et suivi.

#### **Période de pré-traitement**

Les étapes suivantes seront effectuées avant que vous ne puissiez prendre ou recevoir votre première dose du médicament :

- Signer le formulaire de consentement éclairé, uniquement lorsque vous estimez avoir compris le programme en détail et les risques qui y sont associés.
- Vos antécédents médicaux seront examinés. Il est important d'informer le médecin de tous les médicaments que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre, ceux délivrés sur ordonnance, faits maison ou traditionnels, les compléments à base de plantes ou vitaminiques. Si vous présentez des allergies à des médicaments, vous devez l'indiquer au médecin.
- Examen physique général comprenant le relevé de la taille et du poids
- Les signes vitaux (fréquence cardiaque, tension artérielle, fréquence respiratoire et température corporelle) seront mesurés.
- Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, un test de grossesse urinaire ou sanguin sera réalisé. Le résultat du test de grossesse devra être négatif pour que vous puissiez commencer ce programme. Vous devez accepter de suivre les exigences en matière de contraception décrites dans la rubrique 8 de ce document.
- Des questions vous seront posées sur vos symptômes liés à la maladie (indice de performance)
- Prélèvement de votre sang (environ 4 cuillères à café/20 ml) pour des analyses de laboratoire visant à mesurer votre chimie du sang, notamment la fonction rénale et hépatique, la numération de vos globules rouges et blancs et de vos plaquettes, la mesure de votre fonction thyroïdienne, et vérifier la présence d'une infection par l'hépatite B ou C. Vous ne devez pas avoir été infecté(e) par le VIH et vos analyses pour l'hépatite B et C doivent être négatives pour que vous puissiez participer au programme.
- Tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) des zones connues de la maladie. Ce sont des examens particuliers qui emploient des rayons X (TDM) ou des champs magnétiques (IRM) pour créer des images de l'intérieur de votre corps. Ces images permettront à votre médecin de surveiller votre maladie avant, pendant et après l'administration du nivolumab.
- Examen cérébral (TDM ou IRM) (le médecin du programme déterminera s'il doit être réalisé)
- Scintigraphie osseuse (le médecin du programme déterminera si elle doit être réalisée). Une scintigraphie osseuse est une procédure au cours de laquelle une très petite quantité de substance radioactive est injectée dans une veine de votre bras. La substance radioactive est alors transportée par votre sang dans vos os. Cela permettra au médecin de déterminer si le cancer s'est étendu à vos os.

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

### **Période de traitement**

Visites de la période de traitement : À chaque visite du programme, les signes vitaux seront mesurés, ce qui comprend la fréquence cardiaque et la tension artérielle en position assise, les mesures physiques ainsi que les examens physiques.

- Des échantillons sanguins seront prélevés pour effectuer une ou plusieurs des évaluations suivantes :
  - Biochimie du sang, notamment la fonction rénale et hépatique, la numération des globules rouges et blancs et des plaquettes et mesure de la fonction thyroïdienne avant la perfusion du médicament du programme (environ 2 cuillères et demie à café ou 13 ml) dans le cadre de vos soins standards.
- Il est recommandé que la TDM ou l'IRM des zones de la maladie ou de la propagation éventuelle de la maladie soient effectuées selon les exigences locales en termes de soins standards.
- Il est recommandé que la TDM ou l'IRM du cerveau (à réaliser selon ce que décide le médecin du programme) soient effectuées selon les exigences locales en termes de soins standards.

La période entre chaque traitement par le médicament du programme s'appelle un cycle. Un cycle se définit comme 2 semaines (14 jours) dans ce programme.

Vous serez traité(e) par 3 mg/kg de nivolumab IV. Le nivolumab vous sera administré au moyen d'une perfusion intraveineuse de 60 minutes le jour 1 et toutes les 2 semaines (14 jours) après ce jour-là.

À chaque visite d'administration du médicament du programme, vous passerez également un bref examen physique. Des analyses de sang seront réalisées et les effets secondaires que vous pourriez présenter seront évalués.

Si vous éprouvez des changements dans votre corps ou développez des effets secondaires, nouveaux ou en aggravation, pendant ou après la perfusion, vous devez en informer immédiatement le médecin ou le personnel infirmier du programme.

Pendant la période de traitement, des questions vous seront posées sur votre état, notamment :

- la façon dont votre cancer affecte vos activités quotidiennes ;
- les médicaments que vous avez pris et que vous prenez actuellement, y compris les compléments à base de plantes et les médicaments en vente libre ;
- les effets secondaires que vous présentez. Lors de vos visites à l'hôpital, vous devrez signaler le développement des nouveaux problèmes médicaux ou des problèmes médicaux s'aggravant (depuis votre dernière visite) au médecin du programme ou à d'autres membres du personnel du programme qui vous prennent en charge.

Il vous sera demandé de revenir au cabinet du médecin ou à l'hôpital à la discrétion de votre médecin.

Certaines ou la totalité des évaluations qui ont été effectuées avant la première administration seront de nouveau réalisées lors des visites de la période de traitement. Les exigences concernant les tests de grossesse de routine sont décrites dans la rubrique 8.

Si vous présentez des effets secondaires, il pourra vous être demandé de revenir au cabinet plus fréquemment (toutes les 1 à 2 semaines par exemple) jusqu'à ce qu'ils s'améliorent. Il pourrait vous être demandé d'arrêter de prendre les médicaments du programme.

Il est possible que vous deviez arrêter le traitement du programme plus tôt que ce qui est planifié si celui-ci n'agit pas comme prévu ou si vous présentez des effets secondaires inacceptables liés au traitement du programme. Votre médecin vous en informera si cela se produit.

### **Période de suivi post-traitement**

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

Lorsque vous arrêtez ou terminez le médicament du programme, vous commencerez la dernière partie du programme appelée période de suivi. Pendant cette période, votre médecin du programme continuera à surveiller votre état de santé. Il est important de savoir, par exemple, si vous avez récupéré, présenté une maladie ou subi un événement indésirable majeur.

### Période de suivi initiale (visites 1 et 2) :

Après l'arrêt du traitement du programme, les deux premières visites de suivi auront lieu au cabinet du médecin : la première aura lieu environ un mois après l'arrêt du traitement et la deuxième environ deux mois après la première visite de suivi. Les mêmes questions vous seront posées concernant votre état de santé que celles auxquelles vous avez répondu lorsque vous preniez le médicament du programme.

En outre, lors d'une ou de plusieurs de ces visites de suivi, il pourrait être nécessaire de recommencer les procédures réalisées et/ou de prélever de nouveau les échantillons recueillis lorsque vous preniez le médicament du programme.

### Suivi supplémentaire (après la visite de suivi 2) :

Vous pourriez avoir des visites de suivi supplémentaires si le médecin du programme le décide. Les mêmes questions vous seront posées concernant votre état de santé que celles auxquelles vous avez répondu lorsque vous preniez le médicament du programme. En outre, lors d'une ou de plusieurs de ces visites de suivi, il pourrait être nécessaire de recommencer les procédures réalisées et/ou de prélever de nouveau les échantillons recueillis lorsque vous preniez le médicament du programme.

Dans l'éventualité où il faudrait continuer à évaluer la sécurité du médicament, il pourrait être nécessaire d'avoir accès à des informations complémentaires concernant votre santé. Votre médecin du programme pourrait tenter d'obtenir des informations en lien avec le programme au sujet de votre santé à partir d'autres sources que vous, notamment en se renseignant auprès de votre médecin généraliste et de sources publiques telles que les registres nationaux de patients (p. ex., registres des cancers). Il peut s'agir aussi de vous contacter à nouveau par téléphone ou par courrier.

### **Si votre médecin du programme ne peut vous joindre**

Si votre médecin du programme a besoin de vous suivre mais qu'il ne peut pas vous joindre, il pourrait essayer de connaître votre nouvelle adresse, votre numéro de téléphone ou votre état de santé actuel en appelant ou en écrivant à la ou aux personnes désignées comme contacts secondaires. Si votre médecin du programme ne peut pas trouver vos coordonnées à partir de vos contacts secondaires, il pourrait demander l'aide d'un représentant tiers pour vous contacter. Votre médecin pourrait partager avec ce représentant des informations limitées vous concernant, telles que votre nom et votre dernière adresse connue. Le représentant consultera des sources publiques, telles que des registres de santé publique et des bases de données, pour trouver vos coordonnées actuelles. Le représentant partagera uniquement vos coordonnées avec le médecin du programme pour l'aider à mener à bien la phase de suivi du programme. Seul le médecin du programme ou un membre de son équipe vous contactera vous ou les membres de votre famille.

### **24) Vos responsabilités**

Lors de la période de traitement, il vous sera demandé de revenir au cabinet du médecin ou à l'hôpital comme indiqué précédemment.

Lors de chaque visite :

- Il vous sera demandé de prendre les médicaments du programme en suivant les instructions.

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- Il vous sera demandé comment vous vous sentez et quels sont les éventuels effets secondaires que vous avez ressentis. Votre médecin pourrait prescrire des médicaments pour aider à contrôler certains des effets secondaires. La plupart des effets secondaires disparaîtront une fois que vous aurez arrêté de prendre les médicaments du programme.

Informez le médecin du programme de tous les médicaments que vous prenez, notamment les médicaments sur ordonnance, les compléments à base de plantes et les médicaments en vente libre. En effet, la prise d'autres médicaments pourrait influencer sur la manière dont le médicament du programme agit.

Discutez avec votre médecin du programme de tout médicament (sur ordonnance ou en vente libre) que vous souhaitez commencer à prendre avant de le faire. Certains médicaments ne peuvent pas être pris pendant que vous participez à ce programme. Votre médecin du programme vous expliquera quels sont ces médicaments.

Informez le médecin du programme de tout changement concernant votre santé.

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

Informez votre médecin du programme ou le personnel du programme si vous déménagez, si vous changez de numéro de téléphone ou tout autre élément de vos coordonnées.

Si vous avez des questions ou des inquiétudes concernant les médicaments utilisés dans ce programme, vous pouvez contacter à tout moment votre médecin ou un membre de son personnel.

### **25) 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 médicament du programme, votre médecin pourra vous prescrire des médicaments pour traiter le ou les effets secondaires, des traitements à venir pourront être retardés ou le traitement pourra être interrompu de façon permanente. Tout nouveau résultat pendant ce programme qui pourrait influencer votre volonté de poursuivre votre participation vous sera communiqué.

#### Nivolumab

Le nivolumab peut provoquer un ou plusieurs des effets secondaires figurant ci-dessous. Ces informations sont basées sur des données provenant de sujets cancéreux dans d'autres études cliniques avec le nivolumab. En outre, il peut se produire des effets secondaires qui ne sont pas encore connus. Vous devez informer immédiatement votre médecin ou le personnel infirmier de tout effet secondaire éventuel que vous pourriez rencontrer.

Les effets secondaires les plus fréquents du nivolumab sont :

- Fatigue
- Réactions cutanées comprenant éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, rougeur et peau sèche
- Diarrhée
- Nausées
- Douleur abdominale

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- Perte d'appétit
- Faible nombre de globules rouges
- Fièvre
- Douleur ou raideur articulaire

Les effets secondaires moins fréquents du nivolumab comprennent :

- Inflammation de l'intestin
- Anomalies aux analyses sanguines de la fonction hépatique
- Décoloration (perte de pigmentation) de certaines parties de la peau
- Bouche sèche
- Vomissements
- Perte de poids
- Anomalies de la glande thyroïde
- Anomalies de la biochimie sanguine, notamment de faibles taux sanguins de phosphate, de magnésium et de potassium.
- Taux élevé d'acide urique dans le sang
- Inflammation des poumons (pneumonite, voir les détails ci-dessous)
- Toux
- Vertiges
- Maux de tête
- Faible nombre de globules blancs
- Frissons
- Douleur, faiblesse, raideur, spasmes ou paralysie musculaires
- Douleurs dans les bras ou les jambes
- Picotements, brûlures ou engourdissement dans les mains et les pieds
- Manque de souffle
- Altération du goût
- Bouffées congestives
- Tension artérielle élevée ou basse
- Réaction allergique pendant ou entre les perfusions du médicament du programme
- Sensibilité accrue de la peau au soleil
- Constipation
- Difficultés à avaler
- Brûlures d'estomac

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- Faible nombre de plaquettes sanguines (peut augmenter le risque d'hémorragie)

Les effets secondaires rares mais potentiellement graves du nivolumab comprennent :

- Faible taux d'oxygène dans le sang
- Lésion pulmonaire aiguë ou insuffisance pulmonaire aiguë
- Accumulation de liquide autour des poumons
- Inflammation de l'appendice
- Augmentation des protéines inflammatoires (par ex. lipase) dans le sang
- Anomalies des glandes surrénales
- Inflammation de l'hypophyse
- Modifications de la vision (notamment diminution de la vision ou vision trouble, inflammation de l'œil ou hémorragie dans l'œil)
- Inflammation du foie
- Lésion rénale aiguë ou insuffisance rénale aiguë
- Production de cellules sanguines anormales
- Inflammation de la bouche et de la paroi du tube digestif
- Enflure du visage, des bras ou des jambes
- Inflammation du pancréas
- Mal de dos
- Troubles auto-immuns, notamment syndrome de Guillain-Barré (associé à une faiblesse ou une paralysie progressive des muscles)
- Gêne à la poitrine
- Palpitations cardiaques
- Inflammation du cœur ou de sa paroi
- Accumulation de liquide autour du cœur
- Élévation du sucre dans le sang
- Déshydratation
- Infections : y compris septicémie, infections pulmonaires et infections cutanées
- Diminution du mouvement des intestins
- Désorientation
- Gonflement de la papille optique
- Inflammation du nerf optique
- Inflammation ou perte de l'enveloppe du cerveau et de la moelle épinière
- Réaction au médicament avec éruption cutanée, anomalies des cellules sanguines, gonflement des ganglions lymphatiques et atteinte des organes internes (notamment le foie,

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

les reins et les poumons) ; connue sous le nom de syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) La myasthénie grave, une maladie neuromusculaire chronique caractérisée par un affaiblissement des muscles volontaires (muscles oculaires, muscles à mastiquer et à parler et des muscles servant à avaler). Le décès d'un patient, traité par l'association de nivolumab et ipilimumab, a été attribué à une myasthénie grave et une infection sérieuse (sepsis)

- Fonction anormale du cerveau induite par un inflammation
- Une rhabdomyolyse (certains produits de dégradation des cellules musculaires, sont libérés dans le sang et peuvent endommager les reins) et une polymyosite (inflammation musculaire souvent chronique caractérisée par un affaiblissement des muscles volontaires) ont été rapportées chez un patient

**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 pulsée), des analyses sanguines et des radiographies et/ou des TDM du thorax.

**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.

Si vous commencez à développer des symptômes, votre médecin du programme 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 et des radiographies et/ou des TDM du thorax. Vous serez surveillé(e) de près pour déceler toute modification de vos symptômes pulmonaires globaux, et cette surveillance peut nécessiter une hospitalisation. Vous pourriez nécessiter un traitement particulier pour la prise en charge de votre pneumonite. Vous pourriez

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

également devoir consulter un spécialiste appelé pneumologue, qui a suivi une formation spéciale pour être expert dans le fonctionnement des poumons.

Un traitement prolongé par des médicaments qui suppriment l'inflammation, parfois nécessaire pour la prise en charge des effets secondaires du traitement par nivolumab, 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 à l'aiguille.

Il arrive parfois que des patients développent des réactions allergiques aux produits de contraste utilisés pour les TDM. Ce phénomène est rare. Il peut entraîner des démangeaisons ou une éruption cutanée. Dans des cas graves, vous pourriez avoir des difficultés à respirer et présenter une diminution dangereuse de votre tension artérielle. Si vous savez que vous êtes allergique aux produits de contraste, à l'iode ou aux fruits de mer, veuillez en informer votre médecin du programme et le radiologue. Ces examens impliquent aussi l'exposition à une quantité variable de rayonnement.

Il peut y avoir des risques ou des effets secondaires qui sont 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 programme. Demandez à votre médecin du programme la liste complète des médicaments non autorisés.

## **26) 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 patientes ne doivent pas allaiter pendant qu'elles reçoivent le nivolumab et ce jusqu'à 18 semaines après la dernière dose de nivolumab. Vous devez utiliser une ou des méthodes de contraception adéquates afin d'éviter toute grossesse pendant la durée du programme et pendant 23 semaines après votre dernière dose du médicament du programme. Les sujets de sexe masculin qui sont sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer doivent utiliser une ou des méthodes de contraception adéquates pour éviter la grossesse de leur partenaire jusqu'à 31 semaines après la dernière dose du médicament du programme. Vous devez immédiatement contacter votre médecin du programme 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 le médecin du programme.

### **8B Risques imprévisibles**

Il pourrait y avoir des risques inconnus pour vous, votre enfant à naître ou le nourrisson allaité si vous êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous allaitez durant ce programme.

### **8C. Données toxicologiques sur la reproduction chez l'animal et de laboratoire**

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

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

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

Des études en laboratoire et sur les animaux n'ont pas été menées en utilisant le nivolumab afin de déterminer s'il peut provoquer un cancer.

Un programme mené sur des singes a été réalisé pour évaluer les effets du nivolumab sur la grossesse. Les données préliminaires ont révélé une augmentation du nombre de fausses couches en fin de gestation ainsi que des décès parmi les petits nés 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 (p. 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 administrée chez l'homme, à savoir 3 mg/kg toutes les 2 semaines, et utilisée dans cet essai clinique.

### **8D. Résultats sur la grossesse humaine**

L'utilisation du nivolumab 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 bien passée, 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**

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. Données significatives avec les médicaments comparateurs**

Sans objet.

### **8G. Utilisation d'une méthode de contraception interdite dans le programme**

Votre médecin du programme vous parlera des méthodes de contraception interdites et acceptables pour une utilisation lors de 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 du programme.

Les patients doivent accepter d'utiliser un minimum de 2 méthodes de contraception, une méthode étant hautement efficace et l'autre étant soit hautement efficace soit moins efficace comme indiqué ci-dessous :

### **MÉTHODES DE CONTRACEPTION HAUTEMENT EFFICACES**

- Préservatifs masculins avec spermicide
- Méthodes hormonales de contraception comprenant des pilules contraceptives combinées, un anneau vaginal, des contraceptifs injectables, implantables et des dispositifs intra-utérins (DIU) tels que Mirena® pour les patientes en âge de procréer ou la partenaire en âge de procréer d'un patient. Les partenaires de sexe féminin des patients participant au programme peuvent utiliser des contraceptifs à base d'hormones comme l'une des méthodes acceptables de contraception étant donné qu'elles ne recevront pas le médicament du programme.

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- DIU non-hormonaux, comme ParaGard®
- Ligature des trompes
- Vasectomie
- Abstinence totale

REMARQUE : L'abstinence totale est définie comme l'absence totale de rapports hétérosexuels et représente une forme acceptable de contraception pour l'ensemble des médicaments du programme. Les patients qui choisissent l'abstinence totale ne sont pas tenus d'utiliser une seconde méthode de contraception mais les patientes doivent continuer à passer des tests de grossesse. Les autres méthodes de contraception hautement efficaces acceptables doivent être discutées dans l'éventualité où le patient choisit de renoncer à l'abstinence totale.

### **MÉTHODES DE CONTRACEPTION MOINS EFFICACES**

- Diaphragme avec spermicide
- Cape cervicale avec spermicide
- Éponge vaginale
- Préservatif masculin sans spermicide
- Pilules à progestatif seul prises par la patiente en âge de procréer ou la partenaire en âge de procréer du patient
- Préservatif féminin

REMARQUE : Des préservatifs masculin et féminin ne doivent pas être utilisés ensemble.

Vous devrez informer votre médecin du programme si vous changez de méthode contraceptive au cours de ce programme.

### **8H. Exigences pour les tests de grossesse**

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous passerez un test de grossesse dans les 24 h suivant votre première dose du médicament du programme puis toutes les 4 semaines lorsque vous recevrez le médicament du programme, puis toutes les 4 semaines ou plus fréquemment si les soins standards l'exigent pendant 23 semaines après la fin du traitement ou l'arrêt prématuré du médicament du programme. Le test de grossesse peut être réalisé à domicile si une visite au cabinet n'est pas requise. Les coordonnées téléphoniques sont nécessaires pour obtenir les résultats de l'ensemble des patientes qui passent le test de grossesse après avoir arrêté le traitement par le médicament du programme. Tout résultat positif doit être confirmé par test de grossesse sérique lors de la visite à l'hôpital du programme.

### **8I. Survenue d'une grossesse ou grossesse suspectée**

Si vous devenez enceinte ou pensez être enceinte, avez manqué une menstruation ou avez un retard de menstruation, ou si votre cycle menstruel change (c.-à-d. un saignement plus abondant lors de votre menstruation ou un saignement survenant entre des menstruations), vous devez immédiatement contacter votre médecin du programme.

### **8J. Arrêt du programme**

Si vous devenez enceinte pendant ce programme, le médicament du programme sera immédiatement arrêté de manière définitive et vous serez orientée vers des soins obstétricaux. Vous continuerez à être suivie pour détecter les effets secondaires et les éventuels bénéfices du

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

traitement du programme, pour autant que cette manière de faire ne présente pas de danger pour vous et votre bébé à naître. Le médecin en discutera avec vous et examinera les options de prise en charge adéquate complémentaire de votre cancer. Bristol-Myers Squibb n'a dégagé aucun fonds pour indemniser un quelconque aspect des soins obstétricaux, pédiatriques ou connexes, et ne prévoit pas de les prendre en charge.

### **8K. Signalement de la grossesse**

En cas de grossesse, votre grossesse et l'issue de la grossesse seront rapportées à Bristol-Myers Squibb.

### **8L. Informations destinées aux hommes dont la partenaire est en âge de procréer**

La plupart des médicaments du programme ne présentent pas de risque pour la partenaire enceinte d'un patient du programme.

Toutefois, nous vous demandons d'aviser votre médecin du programme si votre partenaire devient enceinte pendant que vous participez à ce programme. Il sera demandé à vous et votre partenaire de fournir des informations sur l'issue de la grossesse. Bristol-Myers Squibb n'a dégagé aucun fonds pour indemniser un quelconque aspect des soins obstétricaux, pédiatriques ou connexes, et ne prévoit pas de les prendre en charge.

### **8K. Abstinence totale**

L'abstinence totale est définie comme l'absence totale de rapports hétérosexuels. L'abstinence totale est une forme acceptable de contraception et doit être utilisée tout au long du programme et pour la durée définie dans la rubrique 8A. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une seconde méthode de contraception lorsqu'il est fait recours à l'abstinence. Les femmes en âge de procréer qui choisissent l'abstinence totale doivent continuer de passer des tests de grossesse comme indiqué dans la rubrique 8H.

## **27) Avantages**

Il n'est pas possible de prédire si vous retirerez un quelconque avantage personnel du fait du traitement administré dans ce programme. Les enseignements tirés de ce programme sont également susceptibles d'aider d'autres patients à l'avenir.

Le nivolumab pourrait conduire ou non à des améliorations de votre cancer du poumon. Les enseignements tirés de ce programme sont également susceptibles d'aider d'autres patients atteints de cancer à l'avenir.

## **28) Traitement alternatif**

Votre médecin peut vous fournir des informations détaillées concernant votre cancer et les avantages des autres traitements qui sont disponibles dans le pays où vous vivez. Nous vous encourageons à parler de vos possibilités de traitement avec votre médecin.

Les autres traitements de votre maladie qui sont disponibles comprennent :

- Suivre un traitement ou recevoir des soins adaptés à votre cancer sans participer à un programme
- Participer à un autre programme 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. Parmi les

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

soins de confort adaptés à un cancer du poumon non à petites cellules, on peut citer la radiothérapie, l'ablation chirurgicale d'une zone malade qui s'est propagée hors des poumons ou l'administration de médicaments pour soulager la douleur liée à la propagation de la tumeur.

Parlez à votre médecin de vos choix.

### **29) Indemnisation en cas de préjudice**

Si vous subissez un préjudice lors de votre participation à ce programme, vous devez contacter le médecin du programme en personne au plus tôt ou au numéro de téléphone indiqué en première page de ce formulaire de consentement. Les soins médicaux peuvent être obtenus de la même façon dont vous bénéficiez habituellement d'un autre traitement médical.

Un **préjudice en lien avec le programme** est un préjudice physique directement causé par le médicament du programme comme décrit dans le document d'orientation du programme ou par des procédures médicales exigées par le programme et qui ne rentrent pas dans le cadre des soins standards.

Un **préjudice en lien avec le programme** n'inclut pas les préjudices causés directement par les cas suivants :

- L'évolution normale de votre maladie ou de l'affection médicale sous-jacente.
- Ne pas suivre les instructions fournies dans ce formulaire de consentement ou par le personnel du programme

Bristol-Myers Squibb ne procédera à aucune indemnisation ni remboursement pour les préjudices en lien avec ce programme.

### **30) Tout paiement au prorata**

Aucune indemnisation ne sera accordée pour votre participation à ce programme.

### **31) Toute dépense prévue**

Vous et/ou votre compagnie d'assurance sera facturée pour les procédures, les analyses et le traitement qui sont considérés comme étant les soins standards pour votre maladie (traitement habituel que vous receviez même si vous ne faisiez pas partie du programme). Cela comprend les analyses sanguines en laboratoire habituelles, les radiographies, les IRM, les examens par imagerie, les interventions chirurgicales, les honoraires des médecins et les soins médicaux habituels. Si vous disposez d'une assurance médicale privée, vous devez vous informer auprès de votre compagnie d'assurance avant d'accepter de prendre part à ce programme afin de vous assurer que la participation à ce programme n'aura pas d'incidence sur la couverture de votre assurance médicale.

Vous et/ou votre compagnie d'assurance ne sera pas facturée pour le coût du nivolumab.

Bristol-Myers Squibb fournit gratuitement le nivolumab.

### **32) Participation volontaire/arrêt du traitement ou retrait du consentement**

Votre participation à ce programme est entièrement volontaire. Il vous revient 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'aura aucune incidence sur vos soins médicaux futurs.

Toute information recueillie avant votre retrait de consentement sera conservée et utilisée pour mener à bien le programme.

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

N'oubliez pas que la rubrique 5 décrit les activités de suivi pouvant commencer après votre décision d'arrêter le traitement du programme. Si vous décidez d'arrêter le traitement du programme, votre médecin du programme n'estimera pas que vous vous êtes retiré(e) du programme mais considérera que vous poursuivrez votre participation aux activités de suivi décrites dans la rubrique 5. Si vous ne souhaitez pas participer à l'une ou à l'ensemble des activités de suivi, vous devez informer votre médecin du programme par écrit et déterminer clairement les activités que vous refusez.

Bristol-Myers Squibb peut mettre un terme au programme à tout moment.

### **33) Société qui finance la recherche**

Votre médecin et/ou l'établissement où vous recevrez le médicament du programme sera le promoteur de ce programme.

### **34) Confidentialité, collecte et utilisation des données du programme**

#### **16A. Collecte des données du programme**

Votre médecin ainsi que le personnel du programme collecteront des informations vous concernant ayant trait à ce programme, plus particulièrement des informations sur votre nom, votre adresse, vos coordonnées, votre date de naissance, vos dossiers médicaux, votre santé, votre race et votre vie sexuelle. Ces informations collectées vous concernant sont appelées « données » ou « données du programme » dans ce document.

#### **16B. 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. Le 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. Cela a pour but de protéger vos données du programme en les rendant anonymes pour la plupart des objectifs du programme.

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 16C.

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 16D.

#### **16C. Utilisation et partage des données codées**

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) ;

## **BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

- les autorités de santé nationales ou étrangères, p. ex. l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) ;
- les comités d'examen de l'établissement (CEE) ;
- d'autres personnes comme l'exige la législation ;

vos données codées seront utilisées en lien avec 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.
- soumises aux autorités de santé à des fins d'enregistrement du produit ; elles peuvent en outre être examinées par les membres des autorités de santé de votre pays, les comités d'éthique indépendants (CEI)/les comités d'examen de l'établissement (CEE) ou d'autres personnes comme l'exige la législation ;
- 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.

### **35) Questions/Informations**

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 médicament expérimental.

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

### **36) SIGNATURE**

J'ai lu et compris les informations présentées dans ce formulaire de consentement éclairé. J'ai eu l'occasion de poser des questions et elles ont toutes reçu une réponse.

Je recevrai un exemplaire signé et daté de ce formulaire de consentement éclairé.

Cochez une seule case :

J'accepte que le médecin du programme puisse informer mon médecin traitant que je participe à ce programme.

Je ne souhaite pas que le médecin du programme puisse informer mon médecin traitant que je participe à ce

programme.

### **J'ACCEPTÉ LIBREMENT DE PARTICIPER À CE PROGRAMME**

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

## BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/ FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)

---

Nom du patient en caractères  
d'imprimerie

---

Date (que le patient  
écrivra)

---

Signature

---

Nom de la personne obtenant le  
consentement en caractères  
d'imprimerie

---

Date

---

Signature

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

Pour les programmes pouvant inclure des populations particulières (p. ex. atteintes d'incapacité mentale, personnes illettrées) les lignes suivantes supplémentaires réservées à la signature doivent apparaître, le cas échéant, à la population de patients.

Si le participant (ou, le cas échéant, le représentant légalement autorisé) n'est pas capable de lire le FCE, la signature d'un témoin impartial est alors nécessaire. Un témoin impartial est une personne qui est indépendante du programme et qui n'est pas influencée par le personnel du programme ou les personnes impliquées dans le programme. Le témoin impartial doit assister à l'intégralité du processus de consentement éclairé et lire le document de consentement éclairé et toute autre information écrite.

Les informations dans ce document de consentement éclairé ont été lues au patient ou à son représentant légalement autorisé. J'estime qu'il ou elle a compris ce qui lui a été lu et expliqué et qu'il ou elle accepte volontairement de participer au programme. Le patient a signé ou a laissé son empreinte sur la ligne réservée à la signature ci-dessus.

---

Nom du témoin impartial

---

Date  
(que le témoin écrira)

---

Signature

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

---

Nom du représentant légal du  
<patient>

---

Date  
(que le représentant  
légalement autorisé du  
<patient> écrira)

---

Signature

---

Indiquer la relation avec le patient

**BMS FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (ICF)/  
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ BMS (FCE)**

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