

INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PATIËNT

Het gebruik van cobimetinib voor de behandeling van patiënten met een inoperabel gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF^{V600}-mutatie, in een Programma voor schrijnende gevallen (MO29746).

Voorstel tot deelname

Uw arts stelt u een behandeling met cobimetinib voor, ter behandeling voor uw melanoom dat zich verspreid heeft naar andere delen van het lichaam, of niet te verwijderen is door een operatie.

Voordat u toestemt om de behandeling te ontvangen, is het belangrijk dat u de volgende uitleg over het geneesmiddel leest en begrijpt. Indien u vragen heeft omtrent het geneesmiddel, beslis dan pas om al dan niet de behandeling te ondergaan nadat al uw vragen beantwoord zijn.

Deze behandeling kadert in een programma voor schrijnende gevallen dat tot doel heeft om cobimetinib beschikbaar te maken voor patiënten zoals uzelf, waarvoor er geen andere afdoende behandeling beschikbaar is en die, in de opinie en klinische beoordeling van de behandelende arts baat zouden hebben bij een behandeling met dit geneesmiddel.

Cobimetinib is een onderzoeksgeneesmiddel dat werd ontwikkeld door Roche voor de behandeling van een melanoom dat zich verspreid heeft naar andere delen van het lichaam of niet te verwijderen is door een operatie.

Er werd tot op heden geen goedkeuring bekomen voor het op de markt brengen van cobimetinib maar de aanvraag is lopende.

Behandeling met het geneesmiddel

Cobimetinib (ook wel GDC-0973 genoemd) is een MEK inhibitor. Cobimetinib dient in het kader van dit programma gebruikt te worden in combinatie met Zelboraf® (vemurafenib), een geneesmiddel dat is goedgekeurd voor de behandeling van BRAF-gemuteerde melanomen. Zelboraf is goedgekeurd in België en in andere landen wereldwijd voor de behandeling van patiënten met een melanoom dat zich verspreid heeft naar andere delen van het lichaam of niet te verwijderen is door een operatie. Zelboraf zal voorgeschreven worden door uw arts, en zal niet ter beschikking gesteld worden door Roche in het kader van dit programma.

Onderzoekers hebben vastgesteld dat een groot aantal melanomen mutaties (veranderingen) vertonen in het BRAF-gen. Een gen is een afgebakend stukje DNA dat informatie bevat over proteïnen en hoe ze gevormd worden. Het BRAF-gen maakt de BRAF-proteïne, die betrokken is bij het verzenden van signalen voor celgroei, binnenin cellen. De BRAF^{V600}-gen mutatie veroorzaakt een verandering in de BRAF-proteïne die de groei en de verspreiding van kankercellen kan verhogen.

Zelboraf en cobimetinib vallen verschillende proteïnen aan die de groei van kankercellen stimuleren. Zelboraf verhindert dat deze veranderde BRAF-proteïnen werkzaam zijn en blokkeert op die manier de groei en de verspreiding van kankercellen. Cobimetinib blokkeert de MEK-proteïne die erom bekend staat dat hij ook cellen stimuleert die op hun beurt de groei van melanomen bevorderen. Mogelijks werken Zelboraf en cobimetinib samen beter, om de groei van het melanoom te blokkeren, dan wanneer Zelboraf alleen wordt toegediend.

U zal nauwlettend gevolgd worden tijdens de gehele duur van deze behandeling. U dient uw arts onmiddellijk te contacteren indien u bijwerkingen ondervindt tijdens uw behandeling. Uw

behandelende arts zal beslissen over uw behandeling met dit product en de nodige stappen ondernemen in geval van bijwerkingen.

Wat houdt de deelname aan dit programma voor u in?

U moet enkele tests en procedures ondergaan om te bepalen of u aan het onderzoek kunt deelnemen. Sommige van deze procedures kunnen deel uitmaken van uw gebruikelijke medische zorg en kunnen ook plaatsvinden als u niet aan het programma deelneemt. Als u enkele van deze procedures recent hebt ondergaan, moeten ze mogelijk niet worden herhaald. Voordat u gelijk welke van deze procedures ondergaat, zal u dit programma bespreken met uw behandelende arts en bent u verplicht om dit Informatie- en toestemmingsformulier na te kijken en te ondertekenen.

BRAF-mutatietest

Men zal een test uitvoeren op een staal uit uw tumor om te kijken of uw melanoom de BRAF^{V600}-genmutatie heeft. Deze test kan worden uitgevoerd op een eerder verkregen biopsiestaal, of men kan een nieuw tumorstaal afnemen (indien een eerder verkregen staal niet beschikbaar is). Als uw tumor de BRAF^{V600}-genmutatie niet heeft, kan u niet deelnemen aan het programma. Als uw tumor echter wel de BRAF^{V600}-genmutatie heeft en u kiest ervoor om deel te nemen aan het programma, zijn er bijkomende criteria waaraan voldaan moet worden voordat men u kan toelaten om aan het programma deel te nemen. Deze gevallen staan hieronder beschreven.

Andere beoordelingen voorafgaand aan de start met het programma

De bijkomende beoordelingen die vereist zijn voorafgaand aan de start met het programma omvatten mogelijk meer dan één bezoek aan het ziekenhuis. Deze zijn als volgt:

- nazicht van uw medische voorgeschiedenis, inclusief vragen over uw zicht
- lichamelijk onderzoek
- oogonderzoek; als u problemen met uw zicht heeft, of had, is mogelijk een oogonderzoek vereist door een oftalmoloog (oogarts)
- bloedtests; men zal ongeveer twee theelepels bloed afnemen voor de volgende laboratoriumtests:
 - hematologie: om uw algemene gezondheid te evalueren
 - bloedchemie, inclusief levertests: om uw algemene gezondheid te evalueren, inclusief hoe goed uw lever en andere organen werken
 - zwangerschapstest: om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent (enkel voor vrouwen die nog steeds kinderen kunnen krijgen)
- een elektrocardiogram (ECG); een ECG is een meting van de elektrische activiteit van uw hart
- evaluatie van de linker ventriculaire werking; dit is een test om te controleren hoe goed uw hart werkt. De test kan uitgevoerd worden met een ultrageluidmachine (echocardiogram) of met een MUGA-scan. Een MUGA-scan gebruikt een kleine hoeveelheid radioactief materiaal en een speciale camera om afbeeldingen van uw hartspier te maken terwijl het bloed aan het pompen is.
- dermatologisch (huid) onderzoek; een beoordeling van uw huid

Uw behandelende arts kan mogelijk ook bijkomende tests willen uitvoeren voorafgaand aan de start met het programma, inclusief een beoordeling van uw ziekte (als dit nog niet eerder was gedaan). Hij/zij zal deze andere tests aan u uitleggen.

Eenmaal u het Toestemmingsformulier ondertekend heeft, zal uw arts een schriftelijk verzoek indienen bij de verantwoordelijke arts voor dit programma om uw deelname in het programma in België goed te keuren. De verantwoordelijke arts kan uw deelname enkel goedkeuren indien uw behandelende arts hem een document toestuurt met uw identiteit en een kopie van het door u ondertekend Toestemmingsformulier. De verantwoordelijke arts en uw behandelende arts zullen

dit verzoek om uw deelname goed te keuren en uw persoonlijke gegevens gedurende 10 jaar bewaren.

Behandeling

Alle patiënten in het programma zullen met cobimetinib en Zelboraf behandeld worden. U zal deze geneesmiddelen kunnen krijgen totdat uw melanoom begint te groeien ondanks deze behandeling, tot u onaanvaardbare bijwerkingen krijgt, of gelijk welk ander criterium dat door uw behandelende arts is vastgelegd, welk daarvan ook eerst komt.

U mag op geen enkel ogenblik tijdens uw deelname aan het programma zwanger zijn, of borstvoeding geven. Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, of een man met een partner die zwanger kan worden, moet u tijdens het programma twee doeltreffende vormen van anticonceptie gebruiken (geboortebeperring), en dit voor minstens zes maanden na het beëindigen van het innemen van cobimetinib. Uw arts zal de doeltreffende vormen van anticonceptie die voor u beschikbaar zijn met u bespreken.

U zal de geneesmiddelen als volgt innemen:

- Cobimetinib - 60 mg eenmaal daags (drie tabletten 's ochtends), op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen durende behandelingscyclus. Op dag 22 tot 28 zal u geen cobimetinib innemen. Cobimetinib zal als tabletten van 20 g beschikbaar zijn.
- Zelboraf - 960 mg tweemaal daags (vier tabletten 's ochtends en vier tabletten 's avonds). Zelboraf is onder de vorm van tabletten van 240 g beschikbaar.

De geneesmiddelen zullen thuis worden ingenomen. Cobimetinib moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, bij voorkeur 's ochtends, samen met de dosis Zelboraf. De eerste dosis Zelboraf moet 's ochtends worden ingenomen, en de tweede dosis moet 's avonds, ongeveer 12 uur later, worden ingenomen. Zowel Zelboraf als cobimetinib moeten met een glas water worden ingenomen worden en kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen. U mag uw tabletten nooit kauwen, versnijden of pletten. Als een dosis cobimetinib wordt overgeslagen, kan het tot 12 uur voorafgaand aan de volgende dosis worden ingenomen om het eenmaal daagse regime te blijven aanhouden. Als u kort nadat u de cobimetinib-tabletten hebt ingenomen, moet braken, mag u op die dag geen bijkomende dosis cobimetinib innemen en moet de behandeling zoals voorgeschreven op de volgende dag worden voortgezet.

Cobimetinib moet op kamertemperatuur worden bewaard (niet hoger dan 25 °C) en buiten bereik van kinderen worden gehouden. Ongebruikte tabletten moeten aan uw behandelende arts of ziekenhuisapotheker worden teruggegeven zodat de medicatie op een gepaste manier kan vernietigd worden.

Tijdens uw behandeling mag u medicatie krijgen tegen pijn, braken, diarree of andere bijwerkingen, zoals opgedragen door uw behandelende arts.

Gedurende de 7 dagen voorafgaand aan uw eerste inname van de geneesmiddelen, en tijdens de ganse duur dat u deze medicatie inneemt, mag u geen sint-janskruid, hyperforine of pompelmoessap innemen. Uw behandelende arts zal u uitleggen welke andere geneesmiddelen u tijdens het programma niet mag innemen.

U mag niet aan een ander klinisch onderzoek deelnemen terwijl u in dit programma behandeld wordt.

Beoordelingen tijdens uw deelname aan het programma

Terwijl u de behandeling krijgt, zal u de hieronder beschreven beoordelingen ondergaan. Uw behandelende arts zal bepalen hoe vaak u elke beoordeling moet ondergaan. Dit kan afhangen van gelijk welke tekenen en symptomen die u mogelijk ervaart tijdens de behandeling en zal in overeenstemming zijn met de standaard klinische praktijk in België voor patiënten die met Zelboraf worden behandeld.

- **Bijwerkingen:** bijwerkingen zijn gelijk welke wijzigingen in uw gezondheid, zoals door u of uw arts vastgesteld. U zal tijdens de eerste twee behandelingscycli (van telkens 28 dagen) minstens om de twee weken beoordeeld worden. Daarna voorafgaand aan elke behandelingscyclus en zoals nodig doorheen uw deelname aan het programma. Men zal u vragen stellen over eventuele bijwerkingen, veranderingen in uw gezondheid en alle andere medicatie die u gebruikt.
- Lichamelijk onderzoek, inclusief vragen over alle veranderingen wat betreft uw huid of zicht
- ECG (elektrocardiogram)
- Evaluatie van de linker ventriculaire functie van uw hart (echocardiogram of MUGA)
- Dermatologisch (huid) toezicht: men zal u van nabij onderzoeken op tekenen en symptomen van nieuwe huidkankers. Indien gelijk welk gebied wordt opgemerkt dat eruit ziet alsof het een nieuwe kanker kan zijn, kan men er mogelijk een biopsie uit nemen (een stukje weefsel uitnemen).
- Oogonderzoek: dit zal door een oftalmoloog worden uitgevoerd als u tijdens de behandeling nieuwe of verergerende problemen met uw zicht meldt.
- Bloedtests om uw algemene gezondheid te controleren

Uw behandelende arts kan mogelijk ook bijkomende tests willen uitvoeren tijdens het programma, inclusief een beoordeling van uw ziekte. Hij/zij zal deze andere tests aan u uitleggen.

Als u bijwerkingen heeft die zich nog steeds voordoen nadat u gestopt bent met uw geneesmiddelen, kan uw behandelende arts deze mogelijk opvolgen met bijkomende procedures, zoals deze die vereist zijn tijdens het programma (bijvoorbeeld oogonderzoeken of harttests). Deze procedures zijn vereist om te verzekeren dat eender welke aanhoudende bijwerking op de gepaste manier onder toezicht wordt gehouden en behandeld.

Op eender welk ogenblik na het voltooien van het programma moet u uw behandelende arts op de hoogte brengen als u, of een andere arts, gelijk welke nieuwe bijwerking opmerkt waarvan gedacht wordt dat er een verband is met de geneesmiddelen die u inneemt of met de procedures die u in de loop van het programma heeft ondergaan.

Wat wordt van u verwacht?

Als u beslist om deel te nemen aan dit programma, wordt van u het volgende verwacht:

- Houd u aan uw programma-afspraken. Als u niet naar een afspraak kan komen, verwittig dan zo snel mogelijk uw arts (of zijn/haar personeel) om een nieuwe afspraak te maken.
- Informeer uw arts over alle symptomen, wijzigingen in medicatie, afspraken met artsen of verpleegkundigen of opnames in het ziekenhuis die u mogelijk had.
- Tijdens uw deelname aan dit programma mag u zonder goedkeuring van uw behandelende arts niet deelnemen aan eender welk ander onderzoeksproject. Dit is om u te beschermen tegen mogelijke letsels naar aanleiding van bv. bijkomende bloedafnames, een mogelijke negatieve wisselwerking tussen onderzoeksgeneesmiddelen of ander vergelijkbaar gevaar.
- Informeer uw arts als u vermoedt dat u zwanger bent of dat uw partner zwanger is.
- Informeer uw arts als u van mening verandert over uw deelname aan het programma.
- Informeer uw huisarts over het feit dat u deelneemt aan dit programma.
- Neem de geneesmiddelen (cobimetinib en Zelboraf) in zoals opgedragen.

- Bewaar de geneesmiddelen, alleen voor uw gebruik, op een veilige plaats, buiten het bereik van kinderen. De geneesmiddelen moeten op kamertemperatuur worden opgeslagen (niet hoger dan 25 °C).
- Breng alle niet gebruikte geneesmiddelen terug aan het einde van uw behandeling.
- Vermijd blootstelling aan de zon tijdens uw behandeling, en gedurende ten minste vijf dagen nadat u ermee gestopt bent. Draag beschermende kledij en gebruik zonnecrème met breed spectrum en lipbalsem met een zonnebeschermingsfactor van minstens 30 (*sun protection factor*, SPF) om uw huid te helpen beschermen tegen verbranden en schade door de zon.
- Stel vragen zodra ze bij u opkomen.
- Als u beslist om deel te nemen aan dit programma, en u komt in aanmerking voor deelname, moet u dit Toestemmingsformulier voor het programma ondertekenen.

Welke zijn de mogelijke bijwerkingen op het geneesmiddel?

De behandeling kan risico's en ongemakken veroorzaken. Het is belangrijk dat u uw arts contacteert als u nevenwerkingen vertoont die uw dagelijkse leven verstoren, ongeacht of u al dan niet denkt dat ze veroorzaakt zijn door de behandeling. U moet uw arts ook informeren als u een nieuwe medische behandeling bent begonnen of als u nieuwe geneesmiddelen begint in te nemen.

In geval van bijwerkingen zal uw arts deze rapporteren volgens de wettelijk verplichte procedure (spontane rapportering van bijwerkingen).

Zoals elk geneesmiddel kunnen ook deze geneesmiddelen bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. U krijgt mogelijk ook bijwerkingen van de procedures die moeten worden uitgevoerd om uw gezondheid te controleren terwijl u deze geneesmiddelen krijgt. U kan sommige, geen of al deze nevenwerkingen vertonen, en ze kunnen licht, matig, of ernstig zijn en kunnen verschillen van persoon tot persoon. Iedereen die aan het programma deelneemt, zal zorgvuldig worden opgevolgd om mogelijke bijwerkingen vast te stellen. Roche, uw behandelende arts en andere artsen kennen echter niet alle mogelijke bijwerkingen die zich kunnen voordoen. Uw artsen kunnen u geneesmiddelen geven om de bijwerkingen te verlichten. Heel wat bijwerkingen verdwijnen zodra u stopt met wat ze veroorzaakt. In bepaalde gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn, lang duren of nooit meer verdwijnen. Er is ook een zeldzaam risico van overlijden. U moet met uw arts praten over alle bijwerkingen die u krijgt tijdens uw deelname aan dit programma.

Cobimetinib is niet goedgekeurd voor gebruik in enig land en wordt beschouwd als experimenteel. Het werd getest in wetenschappelijke onderzoeken als enkelvoudig geneesmiddel (op zichzelf gegeven, zonder Zelboraf) bij 53 gezonde mensen en 115 patiënten met kanker. Het werd eveneens getest samen met Zelboraf bij patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom. De bijwerkingen die zich voordeden terwijl het samen met Zelboraf gegeven werd, worden hieronder beschreven.

Zelboraf werd goedgekeurd voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom in een aantal landen doorheen de wereld. Daarom hebben vele patiënten met melanoom Zelboraf gekregen en is er meer informatie beschikbaar over de bijwerkingen die zich voordoen met Zelboraf. Uw arts zal de bijwerkingen uitleggen die zich met Zelboraf kunnen voordoen, naast de hieronder beschreven bijwerkingen.

Bijwerkingen met de combinatie van cobimetinib en Zelboraf

Cobimetinib werd in twee verschillende wetenschappelijke onderzoeken in combinatie met Zelboraf gegeven aan 383 patiënten met melanoom. In een van deze onderzoeken werd aan 254 patiënten cobimetinib en Zelboraf gegeven aan dezelfde dosis zoals deze in dit programma worden gegeven. De hieronder vermelde bijwerkingen worden gegroepeerd in overeenstemming met hoe vaak ze zich bij de 254 patiënten voordeden.

Heel vaak voorkomende bijwerkingen (deden zich voor bij minstens 25 van de 254 patiënten die de combinatie van cobimetinib en Zelboraf kregen):

- diarree (losse stoelgang)
- gevoeligheid voor licht (gevoeligheid voor licht, inclusief dat van de zon, wat kan leiden tot zonnebrand, huiduitslag en verminderde elasticiteit van de huid)
- misselijkheid (zich ziek voelen)
- uitslag (inclusief rode bulterige uitslag en puistjes-achtige uitslag)
- verhoogde spiegels van leverenzymen in het bloed
- verhoogde creatininefosfokinase (een spierproteïne) in het bloed
- koorts
- braken
- hoge bloeddruk
- chorioretinopathie (een probleem dat de weefsellaag achteraan het oog aantast)
- bloeding (inclusief bloeding in de hersenen, gastro-intestinale weg of voortplantingsstelsel, en bloed in de urine)

Vaak voorkomende bijwerkingen (deden zich voor bij tot 24 van de 254 patiënten die cobimetinib en Zelboraf kregen):

- wazig zicht
- loskomen van het netvlies (de weefsellaag achteraan het oog komt los)
- verminderde ejectiefractie (het hart pompt het bloed niet zo goed als normaal)
- dehydratie (verlies van water uit het lichaam)
- hypofosfatemie (laag fosfaatgehalte in het bloed)
- hyponatriëmie (laag natriumgehalte in het bloed)
- basaalcelcarcinoom (huidkanker)
- zichtbeperking (kan niet zo goed zien als normaal)
- hyperglykemie (hoge bloedsuikerspiegel)
- pneumonitis (longontsteking)

Raadpleeg de bijsluiter van Zelboraf voor bijkomende informatie over bijwerkingen van Zelboraf.

Mogelijke risico's en ongemakken van bloedafnames

Terwijl u aan het programma deelneemt, zal uw arts bloed afnemen voor laboratoriumtests om uw gezondheid te controleren, inclusief of u al dan niet bijwerkingen heeft. Voor deze tests zullen kleine hoeveelheden bloed uit een ader worden genomen. Een bloedafname kan pijn veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht, en er is een klein risico op een blauwe plek of infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Sommige personen worden duizelig, krijgen buikpijn of vallen flauw wanneer hun bloed wordt afgenomen.

Mogelijke risico's en ongemakken van de MUGA-scan

Terwijl u aan het programma deelneemt, zal uw arts uw hart controleren om te zien of het al dan niet door de behandeling is aangetast. Dat zal via ofwel een MUGA-scan of een echocardiogram worden uitgevoerd.

Voor een MUGA-scan zal men u via een ader een kleine hoeveelheid radioactief materiaal inbrengen. Dit kan wat pijn veroorzaken en er is een klein risico op een blauwe plek en/of infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. De hoeveelheid bestraling die u zal krijgen tijdens deze MUGA-scans is klein en zal waarschijnlijk geen negatieve invloed hebben op uzelf of op uw ziekte. De effecten van straling kunnen echter tijdens een mensenleven toenemen.

Mogelijke risico's en ongemakken in verband met biopsies

Als uw tumor nog niet getest werd op de aanwezigheid van een BRAF-mutatie (en een staal van uw tumorweefsel is nog niet beschikbaar voor tests) of als een nieuwe huidkanker verdacht wordt, is het mogelijk dat u een biopsie moet ondergaan.

De mogelijke risico's in verband met biopsies zijn pijn, roodheid, zwelling, hevige bloeding, een blauwe plek of vocht uit de biopsieplaats, abnormale wondgenezing, koorts, een infectie of allergische reactie op de medicatie voor verdoving van de huid rond de biopsieplaats. Deze zullen afhankelijk zijn van de plaats waar de biopsie werd genomen.

Risico's voor de voortplanting

Risico's voor vrouwen

Als u zwanger bent of wordt, of als u momenteel borstvoeding geeft, mag u niet aan dit programma deelnemen omdat u of uw kind blootgesteld kan worden aan een onbekend risico.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een bloedtest ondergaan om aan te tonen dat u niet zwanger bent voordat u in dit programma kunt worden ingeschreven.

Als u vruchtbaar bent, moet u ermee instemmen om methodes voor geboortebeperking te gebruiken die door uw arts als doeltreffend aanzien worden, en dit voor de periode waarin u de behandeling krijgt en tot zes maanden na uw laatste dosis cobimetinib of Zelboraf. Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen u moet gebruiken. Zelboraf kan de doeltreffendheid verminderen van hormonale anticonceptie (zoals de pil of anticonceptiepleisters).

Breng uw behandelende arts meteen op de hoogte als u vermoedt dat u zwanger bent geworden tijdens uw behandeling in dit programma of binnen de zes maanden na uw laatste dosis cobimetinib of Zelboraf. De arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's voor uw ongeboren kind zijn en welke opties voor u beschikbaar zijn. Daarnaast zal uw arts u willen opvolgen tot het resultaat van de zwangerschap gekend is.

Risico's voor mannen

Als u een man bent die een kind kan verwekken, moet u akkoord gaan met het gebruik van voorbehoedsmiddelen die volgens uw arts doeltreffend zijn. U moet dit doen tijdens dit programma en gedurende minstens zes maanden na uw laatste dosis van cobimetinib of Zelboraf, dit om te vermijden dat uw kind aan een onbekend risico wordt blootgesteld. Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen u moet gebruiken.

U mag in de loop van dit programma en gedurende minstens zes maanden na uw laatste dosis cobimetinib of Zelboraf geen sperma doneren.

Breng uw behandelende arts meteen op de hoogte als uw partner zwanger is geworden tijdens uw behandeling of binnen de zes maanden na uw laatste dosis cobimetinib of Zelboraf. Uw behandelende arts zal dan met u bespreken wat de mogelijke risico's voor uw ongeboren kind zijn en zal proberen uw partner te contacteren om haar toestemming te krijgen voor het verzamelen van informatie over de zwangerschap. U kunt aan dit programma verder blijven deelnemen, ongeacht wat uw partner beslist.

Wat gebeurt er als er nieuwe informatie beschikbaar is?

In sommige gevallen kan er nieuwe informatie beschikbaar komen over de behandeling of het geneesmiddel waarmee u zal worden behandeld. Als dit gebeurt, dan licht uw arts u hierover in en overlegt hij met u of u de behandeling wenst verder te zetten. Indien dit het geval is, dan wordt u verzocht een nieuwe, aangepaste versie van het toestemmingsformulier te ondertekenen. Als u beslist de behandeling te stoppen, dan zal uw arts ervoor zorgen dat u op de beste manier verder wordt behandeld.

Daarnaast is het mogelijk dat uw arts op basis van de nieuwe informatie bepaalt dat het in uw belang is om uw behandeling stop te zetten. Hij/zij zal de redenen hiervoor uitleggen en er eveneens voor zorgen dat u op de beste manier verder wordt behandeld.

Vrijwillige toestemming / Recht om te stoppen met behandeling

U beslist volledig vrijwillig of u deze behandeling wil ondergaan. Zelfs wanneer u nu beslist om deze behandeling te starten, staat het u vrij om te beslissen om de behandeling op eender welk moment stop te zetten. U bespreekt dit met uw behandelende arts. Dit zal in geen geval een invloed hebben op uw verdere medische verzorging.

Verder kan uw arts de behandeling stopzetten indien hij/zij vindt dat dit in uw belang is of indien u zich niet aan de instructies houdt tijdens de behandeling.

Wat gebeurt er na afloop van de behandeling?

De duur van uw behandeling zal afhangen van uw respons op cobimetinib in combinatie met Zelboraf of het eventueel optreden van bijwerkingen. U kan de behandeling verder zetten zolang uw arts meent dat u baat heeft bij de behandeling. De behandeling kan stopgezet worden, zelfs zonder uw instemming, indien uw ziekte verergert, indien blijkt dat u het geneesmiddel niet verdraagt omwille van ernstige bijwerkingen, indien u zich niet aan de aanwijzingen in verband met de behandeling houdt, indien er nieuwe informatie aan het licht komt die uitwijst dat u niet langer baat heeft bij de behandeling of indien u door omstandigheden niet op een vrije en geïnformeerde manier kunt toestemmen.

Vergoeding

Roche stelt het geneesmiddel cobimetinib kosteloos ter uwe beschikking tot wanneer uw melanoom begint te groeien ondanks deze behandeling, of elke andere reden die uw behandelende arts hanteert om te beslissen om de behandeling met cobimetinib en Zelboraf stop te zetten.

Alle andere noodzakelijke ingrepen, onderzoeken en medicatie vallen onder de gewone terugbetalingscriteria. De kosten van Zelboraf zullen ook niet door Roche gedragen worden.

Er is onder geen enkele vorm een vergoeding van Roche voor eventuele gemaakte kosten die eventueel een gevolg zijn van uw behandeling.

Medisch-Ethische Toetsing

De onafhankelijke Commissie Medische Ethiek van het Universitair Ziekenhuis Leuven heeft dit document nagelezen, de doelstellingen en het voorgestelde verloop van de behandeling onderzocht en daaromtrent een gunstig advies verleend.

Vertrouwelijkheid

Uw behandelende arts kan de routine onderzoeksgegevens voor onderzoeksdoeleinden aan Roche overdragen zonder uw identiteit bekend te maken. Persoonsgegevens die tijdens dit programma worden verzameld, zullen worden vervangen door een codenummer. Alleen dat nummer zal gebruikt worden voor uw gegevens. Alleen uw behandelende arts en de arts verantwoordelijk voor dit programma weten wie de persoon achter het codenummer is. Deze gegevens zouden de risico-batenverhouding van cobimetinib en Zelboraf voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom verder moeten kunnen beoordelen. Alleen gegevens zullen worden gehanteerd met inachtneming van de Wet bescherming van persoonsgegevens. Het is echter mogelijk dat Roche of een medewerker van Roche, of leden van de Commissie Medische Ethiek van het UZ Leuven of van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) inzage krijgen om de betrouwbaarheid en kwaliteit van de gegevens na te gaan. Dit zal uitsluitend gebeuren met inachtnaam van de lokale wetgeving ter zake, zonder de vertrouwelijkheid te schenden.

Medische verantwoordelijkheid

Het gebruik van de geneesmiddelen in dit programma valt onder de gebruikelijke verantwoordelijkheid van uw arts.

Vragen

Indien u of uw verwanten vragen hebben over de behandeling of in geval van een behandelingsgebonden letsel, dient u contact op te nemen met uw arts. Indien u dringende hulp inroept of in het ziekenhuis moet worden opgenomen, meld dan aan de behandelende arts dat u deelneemt aan een behandeling met cobimetinib plus Zelboraf.

Onderteken dit toestemmingsformulier niet voordat u de kans gehad heeft vragen te stellen en een bevredigend antwoord op al uw vragen gekregen heeft.

Naam en contactgegevens van uw behandelende arts:

TOESTEMMINGSFORMULIER

Het gebruik van cobimetinib voor de behandeling van patiënten met een inoperabel gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF^{V600}-mutatie, in een Programma voor schrijnende gevallen (MO29746).

Mijn behandelende arts beschikt over de nodige bekwaamheden voor de toediening van het Programma voor schrijnende gevallen, en heeft mij een behandeling voorgesteld met cobimetinib.

Hij/zij heeft de behandeling uitvoerig uitgelegd, evenals de gekende mogelijke effecten, neveneffecten en risico's in verband met het geneesmiddel dat ik zal krijgen.

Hij/zij heeft duidelijk gemaakt dat het mij vrij staat deze behandeling te weigeren en dat ik op elk ogenblik de behandeling kan stopzetten, zonder hiervoor een reden te geven en zonder dat dit mijn medische behandeling in het gedrang zal brengen.

Ik heb de informatiefolder voor de patiënt gelezen en de inhoud ervan begrepen. Ik heb de gelegenheid gekregen alle, door mij noodzakelijk geachte vragen, te stellen en ik heb een bevredigend antwoord op mijn vragen gekregen.

Ik zal een exemplaar ontvangen van deze informatiefolder voor de patiënt en van dit geïnformeerd toestemmingsformulier.

IK AANVAARD VRIJWILLIG OM DEEL TE NEMEN AAN DEZE BEHANDELING

Naam van de patiënt in drukletters

Postcode + woonplaats van de patiënt

Straat + huisnummer van de patiënt

Handtekening van de patiënt

Datum

Handtekening van getuige of wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt
Naam in drukletters en verwantschap met de patiënt (indien van toepassing)

Datum

Naam en handtekening van de behandelende arts

Datum

RIZIV/INAMI nummer van de behandelende arts

INFORMATION AU PATIENT

L'utilisation de cobimetinib pour le traitement de patients présentant un mélanome métastatique non résecable porteur d'une mutation BRAF^{V600}, dans le cadre d'un Programme pour usage compassionnel (MO29746).

Proposition de participation

Votre médecin vous suggère un traitement à cobimetinib en vue de traiter votre mélanome qui s'est étendu à d'autres parties du corps, ou qui ne peut être retiré par une chirurgie.

Avant d'accepter de recevoir ce traitement, il est important de lire et de comprendre les explications suivantes relatives au médicament. Si vous avez des questions concernant le médicament, attendez d'avoir obtenu une réponse à toutes vos questions avant de décider de suivre ou non le traitement.

Ce traitement s'inscrit dans le cadre d'un programme pour usage compassionnel ayant pour but de mettre cobimetinib à la disposition de patients comme vous, pour lesquels il n'existe pas d'autre traitement disponible et qui, selon l'avis et l'évaluation clinique du médecin traitant, pourraient tirer un bénéfice d'un traitement avec ce médicament.

Cobimetinib est un médicament à l'étude qui a été développé par Roche pour le traitement d'un mélanome qui s'est étendu à d'autres parties du corps, ou qui ne peut être retiré par une chirurgie.

Jusqu'à ce jour, aucune autorisation de mise sur le marché n'a été obtenue, mais la demande est en cours.

Traitement avec le médicament

Cobimetinib (aussi appelé GDC-0973) est un inhibiteur MEK. Dans le cadre de ce programme, cobimetinib doit être utilisé en association avec Zelboraf® (vemurafenib), un médicament approuvé pour le traitement de mélanomes porteurs de la mutation BRAF. Zelboraf est approuvé en Belgique et dans d'autres pays du monde pour le traitement des patients présentant un mélanome qui s'est étendu à d'autres parties du corps, ou qui ne peut être retiré par une chirurgie. Zelboraf sera prescrit par votre médecin et ne sera pas mis à votre disposition par Roche dans le cadre de ce programme.

Les chercheurs ont établi qu'un grand nombre de mélanomes sont porteurs de mutations (modifications) du gène BRAF. Un gène est une petite partie bien délimitée de l'ADN qui contient des instructions permettant la synthèse de certaines molécules, appelées protéines. Le gène BRAF est responsable de la fabrication de la protéine BRAF, qui est impliquée dans la transmission de signaux dans les cellules servant à la croissance cellulaire. La mutation génétique BRAF^{V600} provoque une modification de la protéine BRAF qui peut augmenter la croissance et la propagation de cellules cancéreuses.

Zelboraf et cobimetinib attaquent différentes protéines qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses. Zelboraf empêche l'activité des protéines BRAF modifiées et bloque de cette manière la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Cobimetinib bloque la protéine MEK, connue également pour stimuler les cellules, et qui à leur tour stimulent la croissance des mélanomes. Il est possible que Zelboraf et cobimetinib agissent mieux ensemble pour bloquer la croissance du mélanome, que lorsque Zelboraf est administré seul.

Vous serez suivi(e) de près pendant toute la durée de ce traitement. Si vous observez des effets indésirables pendant votre traitement, veuillez en aviser immédiatement votre médecin. Il/elle

prendra une décision quant au traitement avec ce produit et des mesures à prendre en cas d'effets indésirables.

En quoi consiste votre participation à ce programme ?

Vous devez passer quelques tests et examens afin de préciser si vous pouvez prendre part au programme. Certains de ces examens peuvent faire partie intégrante des soins médicaux habituels et peuvent donc avoir lieu même si vous ne participez pas à l'étude. Si vous avez déjà passé l'un ou l'autre de ces examens récemment, il est possible que vous ne deviez pas les répéter. Avant que vous passiez un de ces examens, vous discuterez de ce programme avec votre médecin traitant. Vous êtes également tenu(e) de prendre connaissance et de signer le formulaire d'information et de consentement.

Dépistage de la mutation BRAF

Un test sera effectué sur un échantillon de votre tumeur afin de voir si votre mélanome présente la mutation génétique BRAF^{V600}. Ce test peut être effectué sur une biopsie prélevée auparavant, ou on peut prélever un nouvel échantillon de la tumeur (au cas où un prélèvement antérieur n'est pas disponible). Si votre tumeur ne présente pas la mutation génétique BRAF^{V600}, vous ne pouvez pas participer au programme. Si votre tumeur présente bien la mutation génétique BRAF^{V600} et si vous choisissez de participer au programme, vous devez satisfaire à des critères supplémentaires avant que l'on puisse vous admettre dans le programme. Ces critères sont décrits ci-dessous.

Autres évaluations préalables au début du programme

Il est possible que les évaluations supplémentaires nécessaires pour pouvoir intégrer le programme exigent plus d'une visite à l'hôpital. Elles comprennent :

- une revue de vos antécédents médicaux, dont des questions sur votre vue
- un examen physique
- un examen des yeux ; si vous avez ou avez eu des problèmes avec votre vue, il est possible qu'un examen des yeux par un ophtalmologue (spécialiste des yeux) soit requis
- des examens sanguins ; on prélèvera une quantité de sang équivalente à deux cuillères à café pour les tests de laboratoire suivants :
 - hématologie : pour évaluer votre santé en général
 - la chimie du sang, dont les tests du foie : pour évaluer votre santé générale, y compris l'activité de votre foie et d'autres organes
 - un test de grossesse : pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte (seulement pour les femmes qui peuvent toujours avoir des enfants)
- un électrocardiogramme (ECG) ; l'ECG est une mesure de l'activité électrique de votre cœur
- une évaluation de l'activité du ventricule gauche ; ceci est un test qui permet de contrôler le bon fonctionnement de votre cœur. Le test peut être effectué par un appareil à ultrasons (échocardiogramme) ou par un scanner MUGA. Le scanner MUGA utilise une petite quantité de substance radioactive et une caméra spéciale pour créer des images de votre muscle cardiaque pendant qu'il pompe le sang.
- un examen dermatologique (de la peau) ; une évaluation de l'état de votre peau

Votre médecin traitant peut vouloir procéder à d'autres tests avant de débiter le programme, dont une évaluation de votre maladie (si cela n'a pas déjà été fait). Il vous en fournira les explications.

Une fois que vous avez signé le formulaire de consentement, votre médecin introduira une demande écrite auprès du médecin responsable du programme afin d'approuver votre participation en Belgique. Le médecin responsable peut autoriser votre participation seulement si votre médecin traitant lui envoie un document avec votre identité et une copie du formulaire de consentement

signé par vous. Le médecin responsable et votre médecin traitant conserveront cette demande d'approbation pour votre participation et vos données personnelles pendant 10 ans.

Traitement

Tous les patients inclus dans le programme seront traités par cobimetinib et Zelboraf. Vous pourrez recevoir ces médicaments jusqu'à ce que votre mélanome commence à progresser en dépit du traitement, jusqu'à l'apparition d'effets indésirables inacceptables, ou selon tout autre critère établi par votre médecin traitant.

Vous ne pouvez à aucun moment pendant votre participation à ce programme tomber enceinte ou allaiter. Si vous êtes une femme en âge de procréer, ou un homme ayant une partenaire qui peut devenir enceinte, vous devez utiliser deux moyens contraceptifs efficaces, pendant la durée du programme et jusqu'à au moins six mois après la dernière prise de cobimetinib. Votre médecin discutera avec vous des moyens contraceptifs efficaces disponibles.

Vous prendrez les médicaments comme suit :

- Cobimetinib – 60 mg une fois par jour (trois comprimés le matin), aux jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours. Aux jours 22 à 28, vous ne prendrez pas cobimetinib. Cobimetinib sera disponible en comprimés de 20 mg.
- Zelboraf – 960 mg deux fois par jour (quatre comprimés le matin et quatre comprimés le soir). Zelboraf est disponible en comprimés de 240 mg.

Vous prendrez les médicaments à domicile. Cobimetinib doit être pris chaque jour au même moment, de préférence le matin, avec la dose de Zelboraf. La première dose de Zelboraf doit être prise le matin, et la deuxième dose doit être prise le soir, environ 12 heures plus tard. Tant Zelboraf que cobimetinib doivent être avalés avec un verre d'eau et peuvent être pris avec ou sans repas. Vous ne pouvez jamais mâcher, couper ou écraser vos comprimés. Si une dose de cobimetinib a été sautée, elle peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante afin de se conformer au schéma d'une fois par jour. Si peu de temps après avoir pris les comprimés de cobimetinib vous devez vomir, vous pouvez ne pas prendre de dose supplémentaire ce jour-là mais devez poursuivre le traitement tel que prescrit dès le jour suivant.

Cobimetinib doit être conservé à température ambiante (pas plus de 25 °C) et hors de la vue et de la portée des enfants. Les comprimés non utilisés devront être rapportés à votre médecin traitant ou au pharmacien de l'hôpital de sorte que les médicaments soient détruits de manière appropriée.

Pendant votre traitement, vous pouvez prendre des médicaments contre la douleur, les vomissements, la diarrhée ou d'autres effets indésirables, comme prescrits par votre médecin traitant.

Pendant les 7 jours qui précèdent la première prise des médicaments et pendant toute la durée du traitement, vous ne pouvez pas consommer de millepertuis, de l'hyperforine et du jus de pamplemousse. Votre médecin traitant vous expliquera quels autres médicaments vous ne pouvez pas prendre durant le programme.

Il ne vous est pas permis de participer à une autre étude clinique tant que vous vous faites traiter dans le cadre de ce programme.

Évaluations pendant votre participation au programme

Tout en poursuivant votre traitement, vous serez soumis aux évaluations décrites ci-dessous. Votre médecin traitant déterminera à quelle fréquence vous devrez passer chacune de ces évaluations. Elles peuvent dépendre de signes et symptômes dont vous faites l'expérience durant le traitement et seront conformes à la pratique clinique standard en vigueur en Belgique pour les patients traités par Zelboraf.

- Effets indésirables : les effets indésirables consistent en des changements de votre santé, constatés par vous ou votre médecin. Les évaluations auront lieu au moins toutes les deux semaines pendant les deux premiers cycles du traitement (de 28 jours chacun). Ensuite,

préalablement à chaque cycle de traitement et en fonction des besoins, tout au long de votre participation au programme. On vous posera des questions sur d'éventuels effets indésirables, des changements quant à votre santé et tout autre médicament que vous prenez.

- Un examen physique, incluant des questions sur des changements constatés à votre peau ou votre vue.
- ECG (électrocardiogramme)
- Examen de la fonction ventriculaire gauche de votre cœur (échocardiogramme ou MUGA)
- Examen dermatologique (peau) : on vous examinera de près pour détecter des signes et symptômes de tout nouveau cancer de la peau. Si l'on constate quoi que ce soit qui fait penser à un nouveau cancer, on peut vouloir procéder à une biopsie (prélèvement d'un petit morceau de tissu).
- Examen des yeux : il sera effectué par un ophtalmologue si vous mentionnez de nouveaux problèmes ou une aggravation de problèmes pendant le traitement.
- Des tests sanguins pour contrôler votre santé générale

Votre médecin traitant peut également vouloir procéder à des examens supplémentaires pendant le programme, dont une évaluation de votre maladie. Il vous en fournira les explications.

Si des effets indésirables persistent après que vous ayez arrêté de prendre les médicaments, votre médecin traitant peut vouloir les surveiller à l'aide d'examens complémentaires, comme ceux exigés dans le cadre du programme (par exemple les examens des yeux ou du cœur). Ces examens sont nécessaires afin de s'assurer que tout effet indésirable persistant soit surveillé et traité de manière adéquate.

À tout moment après la fin du programme, vous devez informer votre médecin traitant si vous ou un autre médecin constatez l'apparition de nouveaux effets indésirables suspectés d'être liés aux médicaments que vous prenez ou aux examens que vous avez subis au cours du programme.

Qu'attend-on de vous ?

Voici ce que l'on attend de vous si vous décidez de prendre part au programme :

- Respectez les rendez-vous pris pendant le programme. Si vous ne pouvez pas vous rendre à un rendez-vous, informez votre médecin ou son secrétariat le plus vite possible afin de fixer un nouveau rendez-vous.
- Informez votre médecin de tous symptômes, changements de médicaments, des rendez-vous avec des médecins ou personnels soignants, ou des admissions à l'hôpital.
- Pendant votre participation à ce programme, vous ne pouvez participer à aucune autre étude sans autorisation de votre médecin traitant. Ceci a pour but de vous protéger contre de possibles problèmes dus par exemple à des prises de sang supplémentaires, des interactions défavorables entre les différents médicaments testés, ou d'autres dangers comparables.
- Informez votre médecin si vous pensez que vous êtes enceinte ou que votre partenaire l'est.
- Informez votre médecin si vous changez d'avis quant à votre participation au programme.
- Informez votre médecin de famille sur le fait que vous participez à ce programme.
- Prenez les médicaments (cobimetinib et Zelboraf) comme prévu.
- Conservez les médicaments pour votre seul usage dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants. Les médicaments doivent être conservés à température ambiante (pas plus de 25 °C).
- Rapportez tous les médicaments non utilisés à la fin du traitement.
- Évitez toute exposition au soleil pendant le traitement et jusqu'à au moins cinq jours après son arrêt. Portez des vêtements qui protègent votre peau et utilisez un écran solaire à large

spectre et un baume à lèvres avec un indice de protection solaire (*sun protection factor*, SPF) de 30 ou plus pour aider à protéger votre peau contre les brûlures et les lésions pouvant être causées par le soleil.

- N'hésitez pas à poser des questions dès que vous en avez.
- Si vous décidez de participer au programme et répondez aux critères, vous devez signer le formulaire de consentement au programme.

Quels sont les effets indésirables possibles du médicament ?

Le traitement peut causer des risques et des désagréments. Il est important que vous contactiez votre médecin si vous ressentez des effets indésirables qui perturbent votre vie quotidienne, que vous pensiez ou non qu'ils soient causés par le traitement. Vous devez aussi informer votre médecin si vous avez commencé un nouveau traitement médical ou si vous commencez à prendre de nouveaux médicaments.

En cas d'effets indésirables, votre médecin les rapportera selon la procédure obligatoire légale (notification spontanée des effets indésirables).

Comme tout médicament, ceux-ci peuvent aussi provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas exposé de la même façon. Vous pouvez aussi souffrir d'effets indésirables liés aux examens qui doivent être effectués pour surveiller votre santé pendant que vous prenez les médicaments. Vous pouvez ressentir certains de ces effets indésirables, n'en ressentir aucun ou les ressentir tous et ils peuvent être légers, modérés ou graves. En outre, ils peuvent varier d'une personne à l'autre. Tous les participants au programme seront suivis de près afin d'identifier les effets indésirables possibles. Roche, votre médecin traitant et les autres médecins ne connaissent toutefois pas tous les effets indésirables possibles qui peuvent survenir. Les médecins peuvent vous prescrire des médicaments afin de réduire l'intensité des effets indésirables. Beaucoup d'effets indésirables disparaissent dès que vous en arrêtez les causes. Dans certains cas, les effets indésirables peuvent être sévères, peuvent durer longtemps ou ne jamais disparaître. Il y a aussi un risque rare de décès. Vous devez parler de tous les effets indésirables que vous ressentez pendant votre participation au programme, à votre médecin.

Cobimetinib n'est autorisé dans aucun pays et est considéré comme expérimental. Il a été testé dans des études scientifiques en utilisation unique (c'est-à-dire seul, sans Zelboraf) chez 53 personnes saines et 115 patients cancéreux. Il a aussi été testé avec Zelboraf chez des patients présentant un mélanome métastatique ou non résecable. Les effets indésirables qui sont apparus en association avec Zelboraf sont décrits plus bas.

Zelboraf a été autorisé dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique dans un certain nombre de pays dans le monde. C'est ainsi que beaucoup de patients atteints de mélanome ont reçu Zelboraf ; on dispose donc de plus d'informations sur les effets indésirables liés à Zelboraf. Votre médecin vous expliquera les effets indésirables pouvant survenir avec Zelboraf, en plus des effets indésirables décrits plus bas.

Effets indésirables avec l'association cobimetinib et Zelboraf

Cobimetinib a été utilisé en association avec Zelboraf chez 383 patients atteints de mélanome dans deux études scientifiques différentes. Dans une de ces études, cobimetinib et Zelboraf ont été donnés à 254 patients aux mêmes doses que celles prescrites dans ce programme. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont regroupés en fonction de leur fréquence d'apparition chez ces 254 patients.

Effets indésirables très fréquents (sont survenus chez au moins 25 des 254 patients recevant l'association cobimetinib et Zelboraf) :

- diarrhée (selles molles)
- sensibilité à la lumière (dont celle du soleil, ce qui peut conduire à des coups de soleil, des éruptions cutanées et une diminution de l'élasticité de la peau)
- nausées (vous ne vous sentez pas bien)
- éruptions cutanées (dont des taches rouges et des boutons)

- augmentation des taux d'enzymes du foie dans le sang
- augmentation de la créatine phosphokinase (une protéine des muscles) dans le sang
- fièvre
- vomissements
- tension artérielle élevée
- chorioretinopathie (un problème qui affecte les couches de tissu à l'arrière de l'œil)
- saignements (y compris dans le cerveau, le tractus gastro-intestinal ou le système reproducteur, et présence de sang dans les urines)

Effets indésirables fréquents (sont survenus chez maximum 24 des 254 patients recevant l'association cobimetinib et Zelboraf) :

- vision trouble
- décollement de la rétine (la couche de tissu à l'arrière de l'œil se décolle)
- diminution de la fraction d'éjection (le cœur pompe moins bien le sang)
- déshydratation (perte de la teneur en eau du corps)
- hypophosphatémie (faible teneur en phosphate dans le sang)
- hyponatrémie (faible teneur en sodium dans le sang)
- carcinome basocellulaire (cancer de la peau)
- diminution de la vue (vous voyez moins bien)
- hyperglycémie (augmentation du taux de sucre dans le sang)
- pneumonie (inflammation des poumons)

Veuillez consulter la notice de Zelboraf pour en savoir plus sur les effets indésirables liés à Zelboraf.

Risques et désagréments possibles des prises de sang

Pendant votre participation au programme, votre médecin prélèvera du sang afin d'effectuer des tests de laboratoire pour contrôler votre santé, que vous présentiez ou non des effets indésirables. À ces fins, de petites quantités de sang seront prélevées d'une veine. Une prise de sang peut provoquer une douleur à l'endroit où l'aiguille est introduite, et il y a un faible risque de bleu ou d'infection à cet endroit. Certaines personnes sont prises de vertige, attrapent mal au ventre ou tombent en syncope lorsqu'on leur prélève du sang.

Risques et désagréments potentiels de l'examen par scanner MUGA

Pendant votre participation au programme, votre médecin contrôlera votre cœur pour voir s'il est affecté par le traitement. Cela se fera soit par MUGA, soit par échocardiogramme.

Pour l'examen MUGA, une petite quantité de substance radioactive sera introduite via une veine. Ceci peut provoquer une douleur et il y a un faible risque de bleu ou d'infection à l'endroit où l'aiguille est introduite. La quantité de rayons que vous recevrez lors des examens MUGA est faible et est peu susceptible de vous affecter vous-même ou votre maladie. Toutefois, les effets des rayons peuvent augmenter au cours de la vie.

Risques et désagréments potentiels liés aux biopsies

Si votre tumeur n'a pas encore été testée pour la présence d'une mutation BRAF (et un échantillon du tissu tumoral n'est pas disponible pour effectuer les tests) ou si un nouveau cancer de la peau est suspecté, il est possible que vous deviez subir une biopsie.

Les risques possibles en relation avec une biopsie sont : douleur, rougeur, gonflement, saignement important, un bleu ou du liquide à l'endroit de la biopsie, cicatrisation plus lente, fièvre, infection ou réaction allergique au produit qui anesthésie la peau à l'endroit de la biopsie. Ceux-ci dépendront de l'endroit où la biopsie est pratiquée.

Risques pour la reproduction

Risques chez les femmes

Si vous êtes ou devenez enceinte, ou si vous allaitez en ce moment, vous ne pouvez pas participer à ce programme car vous ou votre enfant pouvez être exposé à un risque inconnu.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez passer un test sanguin afin de prouver que vous n'êtes pas enceinte avant de pouvoir vous inscrire dans ce programme.

Si vous êtes fertile, vous devez être d'accord d'utiliser des méthodes contraceptives considérées comme efficaces par votre médecin, et ceci pendant toute la période de traitement et jusqu'à six mois après votre dernière dose de cobimetinib et Zelboraf. Voyez avec votre médecin quels moyens de contraception vous devriez utiliser. Zelboraf peut diminuer l'efficacité de la contraception hormonale (comme la pilule ou le patch contraceptif).

Informez immédiatement votre médecin traitant si vous pensez que vous êtes devenue enceinte pendant votre traitement dans le cadre de ce programme ou dans les six mois qui ont suivi la dernière dose de cobimetinib et Zelboraf. Le médecin discutera avec vous des risques possibles pour votre enfant à naître et des options disponibles. Ensuite votre médecin voudra vous suivre jusqu'au moment où le résultat de grossesse est connu.

Risques chez les hommes

Si vous êtes un homme qui pourrait concevoir un enfant, vous devez être d'accord d'utiliser des moyens contraceptifs qui sont considérés comme efficaces par votre médecin. Vous devez les utiliser pendant toute la durée du programme et jusqu'à au moins six mois après la dernière dose de cobimetinib et Zelboraf, ceci afin d'éviter que votre enfant soit exposé à des risques inconnus. Voyez avec votre médecin quels moyens de contraception vous devriez utiliser.

Vous ne pouvez pas faire de don de sperme durant toute la durée du programme et jusqu'à au moins six mois après la dernière dose de cobimetinib et Zelboraf.

Informez immédiatement votre médecin traitant si votre partenaire est devenue enceinte pendant votre traitement ou dans les six mois qui ont suivi la dernière dose de cobimetinib et Zelboraf. Votre médecin traitant discutera avec vous des risques possibles pour votre enfant à naître et essaiera de joindre votre partenaire afin d'obtenir son consentement pour pouvoir collecter des informations sur sa grossesse. Vous pouvez continuer à participer au programme, quelle que soit la décision prise par votre partenaire.

Qu'advient-il si de nouvelles informations sont disponibles ?

Dans certains cas, il arrive que de nouvelles informations deviennent disponibles au sujet du médicament avec lequel vous allez être traité(e). Le cas échéant, votre médecin vous en informe et examine avec vous si vous souhaitez poursuivre le traitement. Dans ce cas, vous êtes invité(e) à signer une nouvelle version adaptée du formulaire de consentement. Si vous décidez de mettre un terme au traitement, votre médecin veillera à ce que vous continuiez d'être traité(e) de la meilleure façon qui soit.

Par ailleurs il est possible que votre médecin décide, sur la base des nouvelles informations, qu'il est dans votre intérêt d'arrêter le traitement. Il/elle en expliquera les raisons et veillera également à ce que vous continuiez d'être traité(e) de la meilleure façon qui soit.

Participation volontaire / Droit d'arrêter le traitement

Votre décision de suivre ce traitement est entièrement volontaire. Même si vous décidez d'entamer ce traitement, vous êtes libre de décider d'arrêter le traitement à n'importe quel moment. Vous aborderez cette décision avec votre médecin traitant. Cette décision n'affectera en aucune manière votre traitement médical ultérieur.

De même, votre médecin peut mettre un terme au traitement s'il/si elle estime que c'est dans votre intérêt ou si vous ne vous conformez pas aux instructions en cours de traitement.

Que se passe-t-il à la fin du traitement ?

La durée de votre traitement dépendra de votre réponse à cobimetinib associé à Zelboraf ou de l'apparition éventuelle d'effets indésirables. Vous pouvez poursuivre le traitement aussi longtemps que votre médecin estime que vous en tirez un bénéfice. Le traitement peut être arrêté, même sans votre consentement, si votre maladie s'aggrave, s'il apparaît que vous ne tolérez pas le médicament en raison d'effets secondaires graves, si vous ne vous conformez pas aux instructions relatives au traitement, si de nouvelles informations indiquent que vous ne tirez plus un bénéfice du traitement ou si, du fait de certaines circonstances, vous ne pouvez donner votre consentement de manière libre et éclairée.

Remboursement

Roche met le médicament cobimetinib gratuitement à votre disposition jusqu'au moment où votre mélanome commence à progresser en dépit du traitement, ou jusqu'au moment où votre médecin décide, pour quelque raison que ce soit, d'interrompre le traitement par cobimetinib et Zelboraf.

Toutes les autres interventions et tous les autres examens et médicaments nécessaires relèvent des critères de remboursement habituels. Les coûts de Zelboraf ne seront pas non plus supportés par Roche.

Il n'existe aucune indemnité, sous quelque forme que ce soit, de la part de Roche pour d'éventuels frais engagés qui sont éventuellement une conséquence de votre traitement.

Contrôle médico-éthique

Le comité d'éthique indépendant de l'Universitair Ziekenhuis (UZ) Leuven [l'Hôpital Universitaire de Louvain] a examiné le présent document, les objectifs et la proposition de déroulement du traitement et a émis un avis favorable.

Confidentialité

Pour les besoins de la recherche, votre médecin traitant peut transmettre à Roche les données collectées lors de vos examens médicaux de routine, sans révéler votre identité. Afin de conserver la caractère personnel et confidentiel de vos données, votre médecin vous attribuera un code. Seul ce code sera utilisé en relation avec vos informations. Seuls votre médecin traitant et le médecin responsable du programme conserveront une trace et sauront que votre nom correspond à ce code, donc ils seront les seuls à pouvoir relier l'information fournie à Roche avec votre nom. Ces données doivent servir à la compréhension du calcul du rapport bénéfice/risque de cobimetinib et Zelboraf dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. Les informations seront traitées uniquement en conformité avec la loi sur la protection de la vie privée. Il est toutefois possible que Roche ou l'un de ses collaborateurs, ou des membres du comité d'éthique de l'UZ Leuven ou de l'Agence Fédérale pour les Médicaments et les Produits de Santé (AFMPS) soient consultés pour vérifier la confidentialité et la qualité des données. Ceci sera réalisé selon la loi en vigueur en Belgique et sans violation de confidentialité.

Responsabilité médicale

L'utilisation des médicaments dans le cadre de ce programme relève de la responsabilité habituelle de votre médecin.

Questions

Si vous ou vos proches avez des questions concernant le traitement, ou en cas de lésion liée au traitement, vous devez prendre contact avec votre médecin. Si vous faites appel à un service d'aide médicale urgente ou si vous devez être hospitalisé(e), signalez au médecin traitant que vous suivez un traitement à base de cobimetinib et Zelboraf.

Ne signez pas ce formulaire de consentement avant d'avoir eu l'occasion de poser des questions et d'obtenir une réponse satisfaisante à toutes vos questions.

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

L'utilisation de cobimetinib pour le traitement de patients présentant un mélanome métastatique non résecable porteur d'une mutation BRAF^{V600}, dans le cadre d'un Programme pour usage compassionnel (MO29746).

Mon médecin traitant possède les compétences nécessaires à l'administration du Programme pour usage compassionnel, et m'a proposé un traitement avec cobimetinib.

Il/elle a expliqué le traitement de manière détaillée, ainsi que les effets, effets secondaires et risques potentiels connus ayant trait au médicament que je vais recevoir.

Il/elle m'a clairement informé(e) que je suis libre de refuser le traitement et que je peux arrêter le traitement à tout moment, sans avoir à donner de motif et sans préjudice pour mon traitement médical.

J'ai lu le document d'information au patient et j'en ai compris le contenu. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à toutes mes questions.

Je vais recevoir un exemplaire du document d'information au patient, ainsi que du présent formulaire de consentement éclairé.

JE CONSENS DE MON PLEIN GRÉ À PARTICIPER À CE TRAITEMENT

Nom du/de la patient(e) en capitales

Code postal et localité du patient

Rue + numéro du patient

Signature du/de la patient(e)

Date

Signature du témoin ou du représentant légal du/de la patient(e)
Nom en capitales et lien de parenté avec le/la patient(e) (si d'application)

Date

Nom et signature du médecin traitant

Date

Numéro INAMI du médecin traitant