

Information du patient et Formulaire de consentement

**Programme médical d'urgence avec le LDK378
chez des patients souffrant d'un cancer du
poumon non à petites cellules ALK-positif traités
par le crizotinib**

Promoteur du programme	Novartis Pharma
Personne à contacter pour toute information	Nom : Adresse : Tél. :

Information du patient et Formulaire de consentement

Vous êtes invité(e)

à participer volontairement à un programme médical d'urgence avec le LDK378 pour les patients présentant un type particulier de cancer du poumon, appelé cancer du poumon non à petites cellules, ALK-positif, qui ont été traités par le crizotinib.

Avant de participer, vous devez savoir pourquoi ce programme est réalisé et ce qu'il implique.

A tout moment vous avez le droit de poser vos questions, sur les risques potentiels et/ou connus liés à ce programme.

Ce programme de traitement médical a été approuvé par le Comité d'éthique de votre médecin.

Objectif de ce programme

L'objectif de ce programme est de mettre le LDK378 à la disposition des patients atteints de votre affection. Dans ce programme, le LDK378 est fourni gratuitement comme "médicament d'aide médicale".

Le LDK378 (aussi appelé ceritinib) est un nouveau médicament de Novartis qui a été approuvé par différentes agences responsables de l'évaluation de la sécurité des médicaments utilisés chez l'être humain sous le nom commercial Zykadia® pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK positif avancé localement ou métastasé. Le médicament qui sera utilisé dans ce programme médical d'urgence n'est actuellement pas disponible sur le marché Belge. Le LDK378 est évalué dans le cadre d'études cliniques et jusqu'à présent, environ 500 patients ont déjà reçu LDK378 de cette manière.

Que se passe-t-il pendant les visites ?

Si vous acceptez de participer à ce programme, on vous demandera de signer le formulaire de consentement ci-joint avant que vous ne commenciez le traitement avec le LDK378.

Le médecin parcourra votre passé médical et effectuera quelques examens pour vérifier que vous pouvez recevoir le LDK378. Il vérifiera aussi les médicaments que vous prenez actuellement.

Pendant le traitement, on vous demandera de vous rendre à l'hôpital au moins une fois par mois pour des évaluations de sécurité (signes vitaux, examen clinique, ECG, tests sanguins, etc.).

La prise du médicament d'aide médicale

Vous prendrez le LDK378 (5 gélules de 150 mg, dosage total de 750 mg) une fois par jour, toujours environ au même moment de la journée, au moins 2 heures avant ou 2 heures après un repas léger. Il est très important que vous preniez le médicament qui vous est donné en respectant les instructions du médecin. N'oubliez pas de gélule.

Si vous vomissez, vous ne devez pas reprendre de gélules le même jour. Si vous oubliez de prendre votre traitement un jour, ne prenez pas plus que la dose prévue le lendemain mais contactez plutôt votre médecin pour avoir son avis. Si vous souhaitez prendre un autre médicament, y compris de l'homéopathie, des traitements alternatifs, ou des médicaments de phytothérapie, alors que vous participez au programme, vous devrez informer votre médecin avant de les prendre.

La posologie et les heures de prise du traitement peuvent être modifiées selon les résultats des examens réalisés et des effets indésirables que vous pourriez présenter. Votre médecin devra peut-être vous demander d'arrêter momentanément le traitement. Si c'est le cas, vous serez informé quand vous pourrez à nouveau prendre le LDK378 en sécurité. Ceci pourrait également demander des visites supplémentaires. Si

Information du patient et Formulaire de consentement

vous présentez des effets indésirables sévères et qui ne sont toujours pas contrôlés malgré l'arrêt du LDK378, votre médecin peut décider qu'il est mieux pour vous d'interrompre définitivement le traitement.

Il est important que vous informiez le médecin de l'étude de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux délivrés sur ordonnance, sans ordonnance ainsi que les vitamines et les autres suppléments. À la fin du programme, ou lorsque vous quitterez le programme, vous devrez rendre au médecin tout traitement qui serait encore en votre possession.

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

Vous continuerez le traitement par LDK378 jusqu'à ce qu'il ne permette plus de contrôler votre maladie, jusqu'à ce que vous présentiez trop d'effets indésirables ou jusqu'à ce que vous ou votre médecin pense que le médicament ne vous aide pas.

Si le LDK378 a été approuvé et qu'il est remboursé pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif, vous aurez une ordonnance de LDK378 et on vous délivrera le médicament commercial, dès qu'il sera disponible.

Si vous décidez à un moment ou l'autre de quitter le programme médical d'urgence, vous devez en informer votre médecin ou son personnel. Ils s'assureront que les procédures adéquates sont suivies et qu'une visite finale sera effectuée pour votre sécurité.

Si vous décidez non seulement d'arrêter le traitement mais aussi que vous ne voulez plus être contacté par votre médecin ou un de ses collaborateurs, vous pouvez retirer votre consentement. Il est important d'en informer votre médecin. Vous pouvez discuter de la suite de votre traitement avec lui. Votre choix de retirer votre consentement n'aura pas d'impact sur vos soins médicaux.

Quels sont les risques et désagréments possibles liés au LDK378?

Les effets indésirables potentiels décrits ci-dessous sont basés sur une évaluation des informations disponibles actuellement. Tout ce qui est possible sera effectué pour limiter les effets secondaires mais il n'est pas possible de prévoir les effets secondaires qui peuvent survenir ainsi que leur gravité. Contactez votre médecin le plus rapidement possible si vous présentez l'un des effets indésirables cités ci-dessous, lors de la prise du médicament, étant donné qu'ils peuvent être dus à une affection grave.

Une première étude avec le LDK378 a été conduite chez l'homme dans laquelle plus de 300 patients participent qui ont été suivis sur une période moyenne d'environ 6 mois. Les effets indésirables les plus courants chez les patients dans l'étude ont été les suivants: nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et fatigue.

Une élévation des valeurs hépatiques dans le sang est survenue chez les patients qui recevaient le LDK378. Dans la plupart des cas cette élévation était légère à modérée. Des élévations plus sévères ont aussi été mentionnées. Celles-ci peuvent nécessiter une hospitalisation et peuvent mettre la vie en danger. L'élévation des valeurs hépatiques s'est normalisée dans la plupart des cas avec une interruption du LDK378 et n'est généralement plus survenue avec l'administration d'une dose diminuée de LDK378. Vous serez suivi de près pour identifier d'éventuels signes et symptômes d'une élévation des valeurs hépatiques pendant le programme pour votre sécurité.

Certains patients ont présenté une inflammation des poumons (pneumonie) avec des symptômes d'essoufflement, toux et fièvre. Des cas de décès à cause d'une inflammation des poumons ont été

Information du patient et Formulaire de consentement

rapportés. Dans la plupart des cas, cette affection peut s'améliorer ou disparaître avec une interruption du LDK378 et un traitement médical. Si vous présentez un essoufflement, une toux ou de la fièvre, vous devez immédiatement prévenir votre médecin de ces symptômes. Une soudaine diminution de la fonction rénale ou insuffisance rénale (insuffisance rénale acute) a été rapportée. Le lien entre le LDK378 et cette affection n'est pas clair. Votre fonction rénale sera suivie de près pour votre sécurité.

Les résultats de la première étude chez l'homme suggèrent que le LDK378 peut avoir un effet sur l'intervalle QT. Le QT est une des mesures effectuées lors d'un ECG (électrocardiogramme, mesure de l'activité électrique du cœur). Un effet sur le QT peut être à la base d'un rythme cardiaque irrégulier qui dans de rares cas peut résulter en une condition soudaine qui met la vie en danger. Un ralentissement du rythme cardiaque, qui n'est généralement pas sérieux, a aussi été remarqué chez les patients traités avec le LDK378. Plusieurs ECG's seront effectués pour votre sécurité pendant le programme pour suivre votre fonction cardiaque de près. Si vous ressentez un inconfort au niveau du thorax ou un changement de votre rythme cardiaque (plus rapide ou plus lent), vous devez immédiatement contacter votre médecin et lui rapporter ces symptômes.

Une augmentation du glucose sanguin a aussi été rapportée chez les patients qui ont reçu le LDK378. Vous serez suivi de près pour identifier de possibles signes ou symptômes d'une augmentation du taux de glucose sanguin pour votre sécurité.

Une augmentation des enzymes pancréatiques sanguins est aussi survenue chez des patients qui recevaient le LDK378. Dans la plupart des cas cette élévation était légère à modérée. Cette augmentation s'est généralement résolue avec une interruption du LDK378 et n'est plus survenue dans certains cas quand une dose réduite du LDK378 a été donnée. Vous serez suivi de près pour identifier des signes ou symptômes éventuels d'une élévation des enzymes pancréatiques pendant le programme pour votre sécurité. Un petit nombre de patients a eu une inflammation du pancréas (pancréatite) avec douleurs sévères dans le haut de l'abdomen qui a nécessité une hospitalisation et qui peut mettre la vie en danger.

D'autres effets indésirables rapportés étaient une constipation, une baisse de l'appétit, une éruption cutanée, des problèmes hépatiques et des changements dans les valeurs de laboratoires (ex. nombre de cellules sanguines, électrolytes et lipase). Certaines personnes ont aussi eu des problèmes au niveau de l'œsophage. Cette liste peut être incomplète. Vous pouvez aussi avoir un effet secondaire qui n'est pas encore survenu.

Dans les études cliniques (chez l'homme) avec un autre médicament qui cible également les anomalies génétiques de l'ALK, les effets indésirables les plus courants ont été les suivants: nausées, vomissements, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques et inflammation pulmonaire (pneumopathie). Une déshydratation peut survenir suite à une diarrhée ou des vomissements. A des doses plus élevées, certaines personnes ont présenté des problèmes de vision mineurs en se déplaçant de l'obscurité vers la lumière ou vice versa (ce symptôme ne s'est pas présenté chez les patients traités avec le LDK378 jusqu'à présent).

Tous les effets indésirables du LDK378, aussi bien donné en monothérapie qu'en combinaison avec d'autres médicaments, ne sont pas connus. Une combinaison de médicaments pourrait entraîner des effets indésirables graves, voire potentiellement mortels. Certaines associations peuvent réduire l'efficacité ou augmenter les effets indésirables du LDK378. De même, le LDK378 peut augmenter les effets indésirables ou diminuer l'efficacité de certains autres médicaments. C'est pourquoi il est très important que vous discutiez avec le médecin de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance.

Information du patient et Formulaire de consentement

Votre médecin vous demandera si vous avez eu des symptômes inhabituels lors de chaque visite. Vous serez suivi de près par votre médecin pour identifier de possibles effets secondaires et vous devez mentionner tout changement dans la façon où vous vous sentez à votre médecin.

Des effets indésirables inconnus à ce jour peuvent toujours survenir. Votre médecin vous en informera et vous demandera si vous souhaitez continuer à participer à ce programme.

Vous pouvez discuter des problèmes médicaux liés au LDK378 avec un médecin ou professionnel de la santé qui n'est pas impliqués dans ce programme médical d'urgence. Dans ce cas, vous devez dire à ces personnes que les informations relatives au LDK378 et au programme médical d'urgence sont la propriété de Novartis et sont donc confidentielles.

Qui n'est pas admis à participer à ce programme?

Des études chez l'animal gravide ont démontré que le LDK378 peut nuire à un fœtus ou à un nourrisson. Vous ne serez pas autorisée à participer à ce programme si vous êtes enceinte, souhaitez être enceinte ou si vous allaitez. Vous devez confirmer qu'à votre connaissance vous n'êtes pas enceinte et que vous n'envisagez pas une grossesse pendant le programme.

En tant que participant au programme médical d'urgence, il est très important que vous acceptiez d'utiliser une des méthodes de contraception (une méthode pour éviter une grossesse) hautement efficace. Votre médecin discutera avec vous des différentes options appropriées. Les méthodes de contraception hautement efficaces ont un risque de grossesse non désirée inférieur à 1% par an, si elles sont utilisées correctement, selon les instructions du fabricant.

Exemples de méthodes de contraception autorisées:

- Abstinence totale, lorsqu'elle fait partie de votre mode de vie habituel.

L'abstinence périodique (par exemple basée sur la méthode Ogino, sur l'ovulation, sur la température, sur les symptômes ou sur la période de post-ovulatoire) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptées.

- Stérilisation de la femme depuis au moins 6 semaines avant le programme (retrait chirurgical des deux ovaires ou ligature des oviductes).

- Stérilisation de l'homme au moins 6 mois avant le programme (pour les femmes qui reçoivent le médicament, à condition qu'il s'agisse de votre seul partenaire).

- Méthodes de contraception orales, injectables ou implants hormonaux, les stérilets ou dispositifs intra-utérins ou autres formes de contraception hormonale ayant une efficacité comparable, par exemple un anneau vaginal ou une contraception hormonale transdermique (en cas de contraception orale, vous devez prendre la même pilule à une dose stable depuis au minimum 3 mois avant de prendre le traitement d'étude.).

Sur 100 femmes sexuellement actives qui n'utilisent pas de méthode de contraception, 85 peuvent s'attendre à une grossesse en l'espace d'un an. Quelle que soit la méthode de contraception que vous utilisez, parmi les méthodes énumérées ci-dessus, il est important de suivre les instructions du fabricant, sans quoi vous augmentez la probabilité d'une grossesse.

La contraception hormonale est disponible sous forme de pilules qui doivent être prises quotidiennement, mais aussi sous forme d'injections, dont l'efficacité dure environ 3 mois, et de dispositifs implantés. Les méthodes hormonales sont associées à certains risques, tels que des modifications au niveau de vos cycles, des nausées, des maux de tête, des modifications de l'humeur, une prise de poids, une tension douloureuse au niveau des seins et des caillots sanguins.

Information du patient et Formulaire de consentement

Les dispositifs implantés sont insérés dans l'utérus et peuvent y rester plusieurs années. Ils peuvent provoquer des crampes, des saignements et une stérilité. Toutefois, il est important de savoir que toutes les femmes ne présentent pas tous les effets indésirables énumérés ci-dessus.

Si vous ou votre partenaire pensez être enceinte au cours du programme ou dans les 30 jours après la dernière prise du LDK378, vous devez immédiatement en informer votre médecin. De plus, si vous êtes effectivement enceinte, il sera mis fin à votre participation au programme médical d'urgence et vous serez suivie médicalement jusqu'à l'accouchement.

Si vous êtes un homme participant au programme, vous devez accepter d'utiliser un préservatif lors de contacts sexuels pendant la prise du médicament et de ne pas engendrer d'enfant pendant le programme ainsi que pendant les 30 jours suivants l'arrêt du traitement. Il est aussi recommandé que votre partenaire féminine utilise une méthode de contraception hautement efficace si elle est active sur le plan sexuel et peut avoir des enfants. Si vous engendrez un enfant pendant ce programme, on vous demandera de rapporter cette grossesse à votre médecin traitant. Le consentement de votre partenaire sera nécessaire pour permettre à votre médecin traitant de suivre cette grossesse sur le plan médical jusqu'à la naissance pour évaluer la sécurité de la mère et de l'enfant.

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

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

Quels sont les avantages possibles de ma participation ?

On ne peut pas vous assurer avec certitude que vous tirerez un quelconque avantage personnel direct de votre participation à ce programme médical d'urgence si vous consentez à y participer.

Si vous consentez à participer à ce programme, le LDK378 peut s'avérer utile ou non pour le traitement de votre maladie ou pour la diminution de vos symptômes.

Les informations fournies par ce programme peuvent aider de futurs patients atteints de la même maladie que vous.

Quels sont les droits des participants à ce programme ?

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

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

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

- vous ne respectez pas les instructions liées à la participation à l'étude ;
- la poursuite du programme serait dangereuse pour votre santé ;

Information du patient et Formulaire de consentement

- il a été constaté en cours du programme que vous ne remplissiez pas les conditions d'admission au programme.
- vous êtes enceinte
- vous ne répondez pas au traitement
- il n'est pas dans votre intérêt de continuer le LDK378
- le LDK378 a été approuvé pour des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif. Dans ce cas, vous aurez une ordonnance de LDK378 et on vous délivrera du traitement commercial, dès qu'il sera disponible.

* votre **identité** et votre participation à ce programme seront traitées de façon strictement confidentielle. Votre anonymat sera garanti dans tous les dossiers, résultats ou publications relatifs à ce programme. Le médecin cryptera vos données personnelles pour que votre identité reste toujours secrète. Ces données seront éventuellement transmises à des instances publiques nationales et/ou étrangères de pays membres ou non membres de l'Espace économique européen, au Comité d'éthique médicale et à d'autres médecins et/ou organisations qui travaillent en collaboration avec le promoteur. Ces données peuvent éventuellement aussi être transmises à d'autres filiales du promoteur, en Belgique et dans d'autres pays où les normes relatives à la gestion des données personnelles sont au moins du même niveau que la législation belge. Vos données liées au programme seront traitées et analysées par voie électronique (c.-à-d. par ordinateur) ou à la main pour déterminer les résultats de ce programme. Ces données seront protégées contre tout usage abusif.

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

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

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

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

Quels sont les devoirs des participants à ce programme ?

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

* Votre médecin vous informera également de certaines **limites** concernant ce que vous pouvez et ce que vous ne pouvez pas faire pendant ce programme ou pendant les visites liées au programme (comme décrit ci-dessus : certains médicaments ou aliments ne peuvent pas être utilisés et vous devrez également employer une méthode de contraception acceptable).

* Il est très important que vous preniez le **médicament médical d'urgence** comme votre médecin vous le prescrit. Informez le personnel de tous les médicaments (sur ordonnance, sans ordonnance ou vitamines)

Information du patient et Formulaire de consentement

que vous prenez pendant le programme. C'est extrêmement important. Veuillez signaler à votre médecin du programme tout symptôme inhabituel éventuel.

Information du patient et Formulaire de consentement

Formulaire de consentement

Programme médical d'urgence avec le LDK378 chez des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif traités par le crizotinib

Déclaration du patient ou de son représentant légal :

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

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

Mon médecin m'a suffisamment informé(e) sur les conditions et la durée de ce programme, ainsi que sur l'action et les effets indésirables de ce traitement.

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

**Nom du patient
(en majuscules)**

Signature

Date (jour/mois/année)

Déclaration du médecin :

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

Nom (en majuscules)

Signature

Date (jour/mois/année)

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

Medisch noodprogramma voor LDK378 bij patiënten met een ALK-positieve niet-kleincellig longkanker vooraf behandeld met crizotinib

Opdrachtgever van het programma	Novartis Pharma
Contactpersoon voor informatie	Naam:..... Adres: Tel.:

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

U wordt uitgenodigd

om vrijwillig deel te nemen aan een medisch noodprogramma met het geneesmiddel LDK378 voor de behandeling van patiënten met een bijzondere soort longkanker, namelijk ALK-positieve niet-kleincellig longkanker, die vooraf behandeld werden met crizotinib.

Voor u deelneemt, moet u weten waarom dit programma wordt uitgevoerd en wat het inhoudt.

Dit medisch noodprogramma werd voorgelegd aan de Commissie voor Medische Ethiek van u arts.

Doel van dit programma

Het doel van dit programma is om LDK378 ter beschikking te stellen aan patiënten met uw aandoening. In dit programma wordt LDK378 kosteloos ter beschikking gesteld als medical need medicatie.

LDK378 (ook ceritinib genaamd) is een nieuw geneesmiddel van de farmaceutische firma Novartis dat werd goedgekeurd door verschillende geneesmiddelenagentschappen onder de merknaam Zykadia® voor de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd ALK-positieve niet-kleincellig longkanker. Dit geneesmiddel is momenteel nog niet op de markt in België. LDK378 wordt onderzocht in het kader van klinische studies en zo werden tot nu toe reeds 500 patiënten behandeld.

Wat gebeurt er tijdens de bezoeken?

Indien u akkoord gaat om aan dit programma deel te nemen, dan zal men u vragen om het bijgevoegde toestemmingsformulier te ondertekenen voor u de behandeling met LDK378 kunt starten.

De arts zal uw medische voorgeschiedenis overlopen en zal enkele onderzoeken uitvoeren om na te gaan of u LDK378 kunt krijgen. Hij zal ook vragen naar de medicatie die u nu inneemt.

Tijdens de behandeling zal men u vragen om minstens één keer per maand naar het ziekenhuis te komen voor veiligheidsonderzoeken (vitale parameters, klinisch onderzoek, EKG, bloedonderzoeken, enz.).

De inname van de medical need medicatie

U zal LDK378 (5 capsules van 150 mg, totale dosis van 750 mg) één keer per dag innemen, telkens op hetzelfde ogenblik van de dag, minstens 2 uur voor of 2 uur na een lichte maaltijd. Het is heel belangrijk dat u de medicatie die u krijgt inneemt volgens de instructies van de arts. Vergeet geen capsule.

Indien u overgeeft mag u dezelfde dag geen capsules meer innemen. Indien u een dag vergeet om uw medicatie in te nemen mag u niet meer medicatie innemen dan de dosis die de volgende dag voorzien is. U kunt beter uw arts raadplegen. Indien u een andere medicatie wenst in te nemen, homeopathische, alternatieve of fytotherapeutische middelen inbegrepen, terwijl u aan het programma deelneemt, moet u uw arts op de hoogte brengen voor u ze inneemt.

De dosis en de uren waarop u de medicatie moet innemen kunnen gewijzigd worden volgens de resultaten van de onderzoeken die uitgevoerd worden en mogelijke bijwerkingen. Uw arts zal u misschien moeten vragen om de behandeling tijdelijk te stoppen. Als dit het geval is zal men u zeggen wanneer u LDK378 opnieuw kunt innemen in alle veiligheid. Dit kan ook inhouden dat u vaker naar het ziekenhuis moet komen. Indien u ernstige bijwerkingen vertoont die niet onder controle geraken ondanks het onderbreken van LDK378 kan uw arts beslissen dat het voor u beter is om de behandeling voorgoed te stoppen.

Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt van alle geneesmiddelen die u inneemt, met inbegrip van geneesmiddelen op voorschrift, zonder voorschrift, vitaminepreparaten en andere supplementen. Op het

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

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

Hoe lang zal dit programma duren?

U zal de behandeling met LDK378 krijgen totdat het uw ziekte niet meer onder controle houdt, totdat u te veel bijwerkingen hebt of totdat uw arts denkt dat de behandeling u niet meer helpt.

Indien LDK378 geregistreerd en terugbetaald wordt voor volwassen patiënten met een niet-kleincellig ALK-positieve longkanker, zult u een voorschrift krijgen en u zult de commerciële medicatie krijgen zodra deze beschikbaar is.

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

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

Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken van LDK378?

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

Een eerste studie met LDK378 werd bij mensen uitgevoerd waaraan meer dan 300 patiënten deelnamen die werden opgevolgd voor een gemiddelde periode van ongeveer 6 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen bij de patiënten van de studie waren de volgende: misselijkheid, overgeven, diarree, buikpijn en vermoeidheid.

Een verhoging van de leverwaarden in het bloed kwam voor bij patiënten die LDK378 kregen. In de meeste gevallen was deze verhoging mild tot matig. Meer ernstige verhogingen werden ook gemeld. Deze kunnen leiden tot een opname in het ziekenhuis en kunnen levensbedreigend zijn. De verhoging van de leverwaarden in het bloed normaliseerde in de meeste gevallen met de onderbreking van LDK378 en trad meestal niet meer op wanneer een lagere dosis LDK378 werd gegeven. Voor uw veiligheid, zult u tijdens het programma van dichtbij opgevolgd worden voor mogelijke tekenen en symptomen van verhoogde leverwaarden.

Sommige patiënten in de studie hadden een ontsteking van de longen (pneumonie) met symptomen van kortademigheid, hoest en koorts. Gevallen van overlijden door een ontsteking van de longen werden gemeld. In de meeste gevallen kan deze aandoening verbeteren of genezen door een onderbreking van LDK378 en een medische behandeling. Indien u kortademigheid, hoest of koorts ontwikkelt moet u uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen van deze symptomen. Een plotse vermindering van de nierfunctie of nierfalen (acuut nierfalen) werd gemeld. Het verband tussen LDK378 en deze aandoening is niet duidelijk. Voor uw veiligheid zal uw nierfunctie van nabij gevolgd worden.

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

De resultaten van de eerste studie bij mensen suggereren dat LDK378 een effect kan hebben op het Qt-interval. QT is één van de metingen die wordt uitgevoerd tijdens een ECG (meting van de elektrische activiteit van het hart). Een effect op de QT kan leiden tot een onregelmatig hartritme, dat in zeldzame gevallen kan resulteren in een plotse levensbedreigende toestand. Een traag hartritme, dat meestal niet ernstig is, werd ook opgemerkt bij patiënten behandeld met LDK378. Voor uw veiligheid zullen herhaaldelijk ECG metingen uitgevoerd worden gedurende het programma om de werking van uw hart van nabij op te volgen. Indien u een ongemak voelt ter hoogte van de borstkas of een verandering in uw hartritme (snel of traag), dan moet u uw arts onmiddellijk contacteren om hem deze symptomen te melden.

Een verhoging van het bloedsuikergehalte in het bloed werd ook gemeld bij patiënten die LDK378 kregen. U zult van nabij opgevolgd worden voor mogelijke tekenen en symptomen van een verhoging van het bloedsuikergehalte in uw bloed voor uw veiligheid.

Een verhoging van de pancreasenzymen in het bloed is ook voorgekomen bij patiënten die LDK378 kregen. In de meeste gevallen waren deze verhogingen mild tot matig. Deze verhoging verdween meestal met een onderbreking van de LDK378 en trad in sommige gevallen niet meer op wanneer een lagere dosis van LDK378 werd gegeven. Voor uw veiligheid zult u tijdens het programma van nabij opgevolgd worden voor eventuele tekenen en symptomen van een verhoging van de pancreasenzymen. Een klein aantal patiënten ondervond een ontsteking van de pancreas (pancreatitis) met ernstige pijn in de bovenbuik die heeft geleid tot een opname. Dit kan levensbedreigend zijn.

Andere gemelde bijwerkingen waren obstipatie (verstopping), een verminderde eetlust, huiduitslag, leverproblemen en verandering in de laboratoriumwaarden (vb. telling van de bloedcellen, elektrolyten en lipase). Sommige mensen hebben ook slokdarmproblemen ontwikkeld. Deze lijst kan onvolledig zijn. U kunt een bijwerking ondervinden die niet eerder voorkwam.

In de klinische studies (bij de mens) met een ander geneesmiddel dat ook gericht is op de genetische afwijkingen van ALK waren de meest voorkomende bijwerkingen de volgende: misselijkheid, overgeven, diarree, verhoging van de leverenzymen en ontsteking van de longen (pneumopathie). Uitdroging kan optreden als gevolg van diarree en overgeven. Bij hogere dosissen hebben sommige personen milde gezichtsproblemen gehad wanneer ze zich verplaatsten van donker naar licht of omgekeerd (deze bijwerking is tot op heden nog niet voorgekomen bij de patiënten die met LDK378 werden behandeld).

Alle bijwerkingen van LDK378, zowel in monotherapie als in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn nog niet gekend. Een combinatie van geneesmiddelen zou ernstige bijwerkingen kunnen geven en eventueel zelfs dodelijk kunnen zijn. Sommige combinaties kunnen de werkzaamheid van LDK378 verminderen of de kans op bijwerkingen verhogen. Zo kan ook LDK378 de kans op bijwerkingen van andere geneesmiddelen verhogen of hun werkzaamheid verminderen. Daarom is het zeer belangrijk dat u alle andere geneesmiddelen die u inneemt met uw arts bespreekt, met inbegrip van de geneesmiddelen zonder voorschrift.

Uw arts zal u bij elk bezoek vragen naar ongewone symptomen. U zal van nabij opgevolgd worden voor mogelijke bijwerkingen en u moet elke verandering in de manier waarop u zich voelt melden aan uw arts.

Bijwerkingen die tot nu toe nog niet bekend zijn kunnen ook optreden. Uw arts zal u hierover inlichten en zal u vragen of u verder wenst deel te nemen aan dit programma.

U kunt medische problemen in verband met LDK378 bespreken met een arts of gezondheidsmedewerker die niet bij dit medisch noodprogramma betrokken is. In dit geval moet u wel melden dat de informatie met betrekking tot LDK378 en het medisch noodprogramma eigendom van Novartis zijn en dus vertrouwelijk zijn.

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

Wie kan er aan dit programma niet deelnemen?

Studies bij drachtige dieren hebben aangetoond dat LDK378 een ongeboren of zogende baby schade kan toebrengen. U zal niet aan dit programma kunnen deelnemen indien u zwanger bent, zwanger wenst te worden of indien u borstvoeding geeft. U moet bevestigen dat u voor zover u dit weet niet zwanger bent en dat u niet zwanger wenst te worden gedurende het programma.

Vrouwen die aan het medisch noodprogramma deelnemen, moeten dan ook een zeer doeltreffend voorbehoedmiddel (contraceptie) gebruiken. Met dergelijke zeer doeltreffende voorbehoedsmiddelen is de kans op een ongewenste zwangerschap kleiner dan 1% in een jaar tijd als ze worden gebruikt conform de richtlijnen van de fabrikant. Bespreek met de onderzoeksarts wat de beste contraceptiemethode is voor u.

Voorbeelden van zeer doeltreffende voorbehoedmiddelen zijn:

- Totale onthouding als dat uw gebruikelijke levenswijze is en als die levenswijze uw voorkeur draagt. Periodieke onthouding zoals de kalender-, de ovulatie-, de symptomen-, temperatuur- en postovulatiemethoden en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden
- Sterilisatie van de vrouw: als u minstens zes weken voor het programma chirurgisch werd gesteriliseerd met chirurgische verwijdering van de twee eierstokken (het voortplantingssysteem van de vrouw, dat de eicellen opslaat en afgeeft voor bevruchting en dat vrouwelijke geslachtshormonen produceert) of een eileiderligatuur (afbinden van de eileiders).
- Sterilisatie van de man minstens 6 maanden voor het programma (voor de vrouwen in het programma moet de gesteriliseerde mannelijke partner uw enige partner zijn).
 - a. Gebruik van orale, injecteerbare of ingeplante hormonale voorbehoedmiddelen of de plaatsing van een spiraaltje of een intra-uterien systeem (IUS) of andere vormen van hormonale contraceptie die even doeltreffend zijn (mislukingspercentage < 1%) zoals een hormonale vaginale ring of hormonale pleisters (in geval van orale contraceptie moet u dezelfde pil in een stabiele dosis hebben ingenomen sinds minstens 3 maanden voor inname van de studiebehandeling)

Algemene informatie over zwangerschap en contraceptie

In één jaar tijd zullen 85 van de 100 seksueel actieve vrouwen die geen voorbehoedmiddel gebruiken, zwanger worden. Het is belangrijk dat u de richtlijnen van de fabrikant volgt, ongeacht welk voorbehoedmiddel u gebruikt. Als u dat niet doet, stijgt de kans dat u zwanger wordt.

Hormonale anticonceptie is verkrijgbaar in de vorm van pillen die elke dag moeten worden ingenomen, injecties die minstens 3 maanden werken, en implanteerbare hulpmiddelen. Hormonale methoden kunnen risico's met zich meebrengen zoals veranderingen in uw cyclus, misselijkheid, hoofdpijn, stemmingwisselingen, gewichtstoename, gevoelige borsten en bloedstolsels. Ingeplante systemen worden in de baarmoeder worden ingebracht en mogen daar meerdere jaren blijven zitten. Ze kunnen krampen, bloeding en onvruchtbaarheid veroorzaken. Het is belangrijk te weten dat niet alle vrouwen alle bovenvermelde bijwerkingen zullen krijgen.

Indien u of uw partner denkt zwanger te zijn tijdens het programma of binnen de 30 dagen na de laatste inname van LDK378, dan moet u uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen. Als uw zwangerschap bevestigd wordt zal u het programma moeten beëindigen en zal u medisch opgevolgd worden tot aan de bevalling.

Mannen die aan het programma deelnemen moeten akkoord gaan met het gebruik van een condoom bij geslachtsgemeenschap tijdens de inname van de medicatie en om geen kind te verwekken tijdens het programma en gedurende 30 dagen na het stoppen van de behandeling. Bijkomend wordt het aangeraden dat de vrouwelijke partner een zeer doeltreffend voorbehoedmiddel gebruikt indien zij seksueel actief is en zwanger kan worden. Indien u een kind verwekt tijdens dit programma vraagt men u dit te melden aan uw behandelende arts. De toestemming van uw partner zal nodig zijn zodat uw behandelende arts deze zwangerschap medisch kan opvolgen tot de geboorte om de gezondheid van moeder en kind o te volgen.

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

Indien andere medische problemen aan het licht zouden komen

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

Wat zijn de mogelijke voordelen van mijn deelname?

We kunnen u niet met zekerheid zeggen of u een mogelijk rechtstreeks voordeel zult halen uit uw deelname aan dit medisch noodprogramma indien u toestemt om er aan deel te nemen.

Indien u toestemt om aan dit programma deel te nemen kan LDK378 al dan niet nuttig zijn voor de behandeling van uw ziekte of voor een vermindering van uw symptomen.

De informatie uit dit programma kan toekomstige patiënten met dezelfde aandoening als u helpen.

Wat zijn de rechten van de deelnemers aan dit programma?

Indien u aan dit medisch noodprogramma deelneemt moet u weten dat:

* uw deelname **vrijwillig** is en dat u een toestemmingsformulier moet ondertekenen. Zelfs na ondertekening van het toestemmingsformulier hebt u het recht om uw deelname te beëindigen mits verwittiging van uw arts. Het intrekken van uw toestemming zal geen nadeel of verlies van voordeel met zich meebrengen. Uw beslissing zal geen weerslag hebben op uw toekomstige medische behandeling. Uw beslissing zal ook geen weerslag hebben op de relaties met uw behandelende arts.

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

- U volgt de instructies voor deelname aan het programma niet;
- Het verderzetten van het programma zou gevaarlijk zijn voor uw gezondheid;
- Men heeft tijdens het programma vastgesteld dat u niet aan de inclusievoorwaarden voldeed.
- U bent zwanger
- Uw ziekte reageert niet op de behandeling
- Het is niet in uw voordeel om LDK378 verder te zetten
- LDK378 werd goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met een ALK-positieve niet-kleincellig longkanker. In dit geval zal u een voorschrift krijgen om commerciële LDK378 te krijgen van zodra beschikbaar.

* uw **identiteit** en uw deelname aan dit programma zullen strikt vertrouwelijk behandeld worden. Uw anonimiteit blijft bewaard in dossiers, resultaten of publicaties in verband met de studie. De onderzoeksarts zal uw persoonsgegevens coderen zodat uw identiteit altijd geheim zal blijven. Deze informatie wordt mogelijk ook overgemaakt aan binnen- en/of buitenlandse overheidsinstanties in zowel landen binnen als buiten de Europese Economische Unie, aan de Commissie voor Medische Ethiek en aan andere artsen en/of organisaties die samenwerken met de opdrachtgever. Deze informatie kan eventueel ook overgemaakt worden aan andere vestigingen van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen betreffende beheer van persoonlijke gegevens minstens gelijk zijn aan de Belgische wetgeving. Uw studiegegevens worden elektronisch (d.w.z. in de computer) of handmatig verwerkt en geanalyseerd om de resultaten van deze studie te bepalen. Deze gegevens worden beschermd tegen verkeerd gebruik.

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

U hebt het recht aan de onderzoeksarts te vragen welke gegevens er over u worden verzameld in het kader van het programma en wat de bedoeling ervan is. U hebt ook het recht aan de onderzoeksarts te vragen om u inzage te verlenen in uw persoonlijke informatie en er eventueel de nodige verbeteringen in te laten aanbrengen. De bescherming van de persoonlijke gegevens is wettelijk bepaald door de geldende wet- en regelgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer (wet van 8 december 1992 en haar uitvoeringsbesluiten) en de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

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

* Uw **huisarts** zal op de hoogte gebracht worden van uw deelname aan het programma.

Tijdens het programma zou het kunnen gebeuren dat uw onderzoeksarts contact opneemt met uw huisarts om informatie over u uit te wisselen. Deze contacten zijn noodzakelijk om uw gezondheidstoestand zo goed mogelijk te kunnen opvolgen. Indien u dat wil, mag u de correspondentie inkijken.

Welke zijn de plichten van de deelnemer aan dit programma?

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

* Uw arts zal u ook informeren over bepaalde **beperkingen** met betrekking tot wat u wel en niet mag doen tijdens dit programma (zoals hierboven beschreven mag bv. bepaalde medicatie niet ingenomen worden en dienen er aanvaardbare anticonceptiemethoden gebruikt te worden).

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

Patiënteninformatie & Toestemmingsformulier

Toestemmingformulier

Medisch noodprogramma voor LDK378 bij patiënten met een ALK-positieve niet-kleincellig longkanker vooraf behandeld met crizotinib

Verklaring van de patiënt(e) of van zijn wettelijke vertegenwoordiger:

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

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

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

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

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

Handtekening

Datum (dag/maand/jaar)

Verklaring van de arts:

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

Naam (in hoofdletters)

Handtekening

Datum (dag/maand/jaar)