

Titel van het programma: Toediening van blinatumomab (BLINCYTO®) in het kader van een 'compassionate use' programma voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Philadelphia negatieve B-precursor Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL).

Opdrachtgever van het programma: Amgen nv, Arianelaan 5, 1200 Brussel

Comité voor Medische Ethiek: Universitair Ziekenhuis Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Jette

## **I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen**

### **Inleiding**

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan dit programma om u de mogelijkheid te bieden u te voorzien van blinatumomab (BLINCYTO®) voor de behandeling van uw ziekte, recidiverende of refractaire Philadelphia negatieve (Ph(-)) B-precursor Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL).

De opdrachtgever en arts hopen dat dit geneesmiddel voordelen biedt voor de behandeling van patiënten die getroffen zijn door dezelfde ziekte als u. Er is echter geen garantie dat uw deelname aan dit programma u voordeel zal opleveren.

Voordat u beslist over uw deelname aan dit "compassionate use" programma willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij uw arts of zijn of haar vertegenwoordiger. Dit document bestaat uit 2 delen: de essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing en uw schriftelijke toestemming.

### **Als u aan dit programma deelneemt, moet u het volgende weten:**

- Dit programma wordt opgestart na evaluatie door één ethisch comité.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u op elk moment de arts laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten. De beslissing om al dan niet (verder) deel te nemen zal geen enkele negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen noch op de relatie met de behandelende arts.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de arts of een medewerker van zijn of haar team.

### **Doelstelling en beschrijving van het programma**

Uw arts heeft u gevraagd of u een behandeling wenst met blinatumomab gezien u niet beantwoordt aan uw behandeling voor uw ziekte, of gezien de ziekte is teruggekomen.

Blinatumomab is een recent ontwikkeld antilichaam; het is een eiwit dat ontworpen werd om uw immuunsysteem te richten tegen uw leukemie. Blinatumomab behoort tot een nieuwe klasse van monoklonale antilichamen, bispecifieke antilichamen (BiTE®: bi-specific T-cell engager) genoemd, die gericht zijn tegen eiwitten die abnormaal tot expressie worden gebracht in de kankercellen en die essentieel zijn voor hun groei.

De werkzaamheid van blinatumomab werd reeds onderzocht in Ph(-) recidiverende/refractaire B-cel precursor ALL. Blinatumomab is ook reeds goedgekeurd door de Amerikaanse Autoriteiten (Food and Drug Administration [FDA]) voor gebruik bij patiënten in deze indicatie. Een registratieaanvraag werd eveneens ingediend bij de bevoegde Europese instanties die deze aanvraag momenteel onderzoeken

Gezien dit product voorlopig nog niet beschikbaar is, zal u blinatumomab krijgen in het kader van een "compassionate use" programma.

## **Wat is een “compassionate use” programma?**

Het doel van een “compassionate use” programma is een geneesmiddel dat nog niet beschikbaar is op de markt en nog niet is goedgekeurd om een specifieke ziekte te behandelen, beschikbaar te maken voor één of meer patiënten die lijden aan een chronische of ernstige ziekte en die onvoldoende kunnen behandeld worden met de beschikbare behandelingsopties.

Uw arts zal de goedkeuring van Amgen en van de Ethische Commissie gekregen hebben en zal ook voldoen aan alle wettelijke eisen die nodig zijn om u te kunnen behandelen met blinatumomab in het kader van dit programma.

Blinatumomab zal gratis geleverd worden door Amgen op individuele basis tot het in de handel beschikbaar is voor de behandeling van patiënten met recidiverende/refractaire Ph(-) B-precursor ALL. Amgen behoudt zich het recht om dit programma stop te zetten ingeval de aanvraag tot tegemoetkoming voor de cohortaanvraag in deze indicatie wordt geweigerd of in het kader van nieuwe wetenschappelijke gegevens.

## **Verloop van het programma**

Om aan dit programma te kunnen deelnemen, zal u moeten voldoen aan een aantal voorwaarden die uw behandelende arts zal nakijken. Indien u voldoet aan alle voorwaarden, zal u blinatumomab kunnen toegediend krijgen tot het beschikbaar is in de handel voor de behandeling van recidiverende of refractaire Ph(-) B-precursor ALL in België.

Blinatumomab wordt toegediend als een continue intraveneuze infusie. Eén cyclus van blinatumomab duurt 6 weken en bestaat uit 4 weken continue infusie die wordt toegediend met behulp van een pomp gevolgd door een interval van 2 weken zonder infusie. U kan tot 5 behandelingscycli ontvangen, als uw behandelend arts dit wensbaar acht. De eerste 2 cycli worden beschouwd als inductiecycli. Als u reageert op de behandeling, kan u tot 3 bijkomende consolidatiecycli krijgen.

In het begin van de behandeling zal u gedurende enkele dagen gehospitaliseerd worden om strikt op te volgen hoe goed u de medicatie verdraagt. Tijdens eventuele volgende behandelingscycli moet u waarschijnlijk slechts voor een korte observatieperiode in het ziekenhuis blijven. Na uw behandeling in het ziekenhuis kan de continue infusie van de medicatie ambulante voortgezet worden; dit betekent dat u het ziekenhuis mag verlaten met de pomp, als uw dokter dit veilig en doenbaar acht.

De infusiezakken met de medicatie moeten frequent (om de 24 tot 96 uur, afhankelijk van het beleid van uw ziekenhuis) vervangen worden. Deze wisselingen van infusiezak kunnen gebeuren bij uw terugkeer naar het ziekenhuis of door een ambulante zorgdienst (zoals een ervaren verpleegkundige) die naar huis zal komen, als uw dokter dit veilig en doenbaar acht.

Uw behandeling met blinatumomab kan worden stopgezet zoals verder in dit document wordt beschreven onder de rubriek ‘stopzetting van de behandeling met blinatumomab’.

## **Risico's en ongemakken**

### **A: Wisselwerking met andere geneesmiddelen of andere wisselwerkingen**

De bijwerkingen van het gebruik van blinatumomab in combinatie met andere geneesmiddelen zijn op dit ogenblik niet bekend. Vertel de arts over alle geneesmiddelen die u gebruikt, onlangs heeft gebruikt of van plan bent te gebruiken, waaronder kruidenmiddelen, supplementen- en geneesmiddelen die u kan verkrijgen zonder voorschrift.

### **B: Bijwerkingen van het geneesmiddel in het programma**

Alle geneesmiddelen hebben zowel bekende als onvoorspelbare bijwerkingen. Hoewel vroegere studies hebben aangetoond dat blinatumomab algemeen goed wordt verdragen, is het mogelijk dat u geen, één of meerdere van de hierna volgende bijwerkingen zal ondervinden. Deze bijwerkingen kunnen mild zijn maar ze kunnen ook ernstig zijn of zelfs leiden tot de dood. Het is mogelijk dat er nog onbekende bijwerkingen optreden bij de toediening van blinatumomab alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen die u eventueel gebruikt.

Tijdens de ganse duur van dit programma, zal u uw dokter moeten inlichten over alle veranderingen die zich voordoen in uw gezondheidstoestand.

Bijwerkingen die door andere mensen in klinische studies gemeld werden en die mogelijk veroorzaakt werden door blinatumomab, zijn:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (die kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 mensen):

- gedaalde bloedspiegels van witte bloedcellen, rode bloedcellen, en bloedplaatjes (voor de bloedstolling),
- buikpijn,
- diarree,
- constipatie,
- vermoeidheid,
- pijn op de borst,
- botpijn en gewrichtspijn,
- rugpijn,
- pijn in de armen, benen en handen,
- hoest,
- huiduitslag,
- inslaap- of doorslaapproblemen,
- gewichtstoename,
- zwelling van handen, benen, enkels, voeten, gezicht of romp,
- verhoogde bloedsuikerspiegels, en daling van de magnesium- en/of kaliumspiegels in het bloed.

U kan een cytokine release syndroom vertonen (afgifte van stoffen, cytokines genoemd, die koorts, rillingen, hoofdpijn, daling van de bloeddruk, verhoging van de leverenzymen, misselijkheid, braken kunnen veroorzaken) tijdens de infusie van blinatumomab. De tekenen en symptomen van het cytokine release syndroom zijn over het algemeen mild tot matig maar occasioneel kunnen ze ernstig of levensbedreigend zijn, of zelfs leiden tot de dood. Zeer zelden werd een aandoening, hemofagocytair histiocytose genoemd (een levensbedreigende aandoening gekenmerkt door een ernstige overactiviteit van uw immuunsysteem als gevolg van de afgifte van een grote hoeveelheid inflammatoire cytokines), gemeld. Uw arts kan u geneesmiddelen geven zoals steroïden en/of andere geneesmiddelen om het cytokine release syndroom te voorkomen of te behandelen.

U kan problemen met uw zenuwstelsel hebben zoals bevingen, duizeligheid, convulsies, veranderingen in alertheid en disfunctie van de hersenen, abnormale gevoelens op de huid zoals een brandend, prikkelend of tintelend gevoel, moeilijkheden om te spreken of een onduidelijke spraak, moeilijkheden om woorden te begrijpen, moeilijkheden om te stappen, bewustzijnsverlies, geheugenverlies, verwardheid en/of desoriëntatie, of evenwichtsverlies. Deze problemen met het zenuwstelsel kunnen ernstig of levensbedreigend zijn, of kunnen zelfs leiden tot de dood. Uw arts zal u strikt opvolgen en kan u geneesmiddelen zoals steroïden en/of andere geneesmiddelen geven om de zenuwstelselproblemen te behandelen of hij/zij kan uw behandeling met blinatumomab stoppen.

Tijdens en na de behandeling kunnen er ernstige infecties optreden die kunnen leiden tot de dood. Deze infecties kunnen bacterieel, mycotisch (schimmels) of viraal zijn. Ernstige infecties zoals sepsis (infectie in de bloedbaan), en pneumonie (ernstige longinfectie) werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met blinatumomab. Uw arts kan u antibiotica geven om de infectie te behandelen of hij/zij kan uw behandeling met blinatumomab stoppen.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (die kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op 100 mensen):

- verhoogde hartfrequentie,
- verhoogde spiegels van bilirubine (een stof die wordt uitgescheiden in de gal) in het bloed, en gedaalde spiegels van immunoglobulinen (eiwitten die het immuunsysteem van het lichaam aanmaakt om infecties en vreemde stoffen te bestrijden),

- gedaalde spiegels van albumine (een belangrijk eiwit in het menselijk lichaam) in het bloed,
- verhoogd aantal witte bloedcellen,
- tumor lysis syndroom (een groep van complicaties als gevolg van het vrijkomen van grote hoeveelheden kalium, fosfaat en nucleïnezuur als gevolg van de afbraak van de tumorcellen na een kankerbehandeling). Het tumor lysis syndroom kan nierfalen en hartritmestoornissen veroorzaken, en kan zelfs leiden tot de dood. Voor de behandeling kan uw arts u geneesmiddelen geven om het tumor lysis syndroom te helpen voorkomen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (die kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op 1000 mensen):

- Capillair lekkage syndroom (lekkage van vocht vanuit de kleine bloedvaten in andere lichaamsruimten wat kan leiden tot een zwelling van de romp, de armen en de benen).
- Gedissemineerde intravasculaire stolling (een aandoening waarbij zich over het hele lichaam bloedstolsels ontwikkelen in de kleine bloedvaten die de stollingsfactoren verbruiken en die kunnen leiden tot ernstige bloedingen elders in het lichaam).
- Leuko-encefalopathie (een zeldzame, ernstige stoornis van de witte stof van de hersenen die kan leiden tot ernstige invaliditeit en overlijden en waarvoor er geen bekende maatregel of preventieve of curatieve behandeling bestaat). De symptomen kunnen bestaan uit moeilijkheden met het denken, evenwichtsverlies, veranderingen in de spraak of de gang, zwakte aan één kant van uw lichaam, wazig zicht of gezichtsverlies.

Als u één van deze bijwerkingen heeft, kan u behandeld worden met een steroïd (dexamethason of een gelijkaardig geneesmiddel) of een ander geneesmiddel of procedure om de eventuele last te verminderen. U kan ook doorverwezen worden voor verdere behandeling indien nodig. Als u één van deze symptomen vertoont, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw behandelende arts.

Infusiereacties (bijwerkingen die optreden tijdens of na de toediening van het geneesmiddel via de ader) op blinatumomab werden gemeld. U kan symptomen van infusiereacties vertonen, waaronder hoofdpijn, huiduitslag, jeuk, blozen, zwelling, kortademigheid, misselijkheid en soms braken. Ernstige infusiereacties kunnen leiden tot duizeligheid, ernstige huidreacties, ademhalings- of slikmoeilijkheden, een daling van de bloeddruk, en kunnen levensbedreigend zijn. De tekenen en symptomen van een infusiereactie kunnen zeer sterk gelijken op het cytokine release syndroom dat hierboven werd besproken.

Allergische reacties op blinatumomab, waaronder overgevoeligheid, werden gemeld. De tekenen en symptomen van allergische reacties kunnen zeer sterk gelijken op een infusiereactie. Als u symptomen van een allergische reactie heeft, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw behandelende arts.

Nadat u gestart bent met het gebruik van blinatumomab, is het mogelijk dat uw lichaam antilichamen (eiwitten) aanmaakt tegen blinatumomab die kunnen verhinderen dat blinatumomab werkt.

U kan een reactie ontwikkelen dichtbij de infusieplaats van blinatumomab. De symptomen kunnen bestaan uit roodheid, gevoeligheid of pijn, een blauwe plek, warmte, zwelling, jeuk en/of een infectie op de infusieplaats. Als u één van deze symptomen heeft, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw behandelende arts.

Er werden geen studies uitgevoerd over de effecten van blinatumomab op het vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen. Echter, omwille van de mogelijkheid van problemen met het zenuwstelsel, mag u geen voertuig besturen of gevaarlijke bezigheden of activiteiten uitvoeren zoals het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines tijdens de infusieperiode van blinatumomab.

**C: Contraceptie, zwangerschap en borstvoeding.**

**Vrouwelijke deelnemer:** De gevolgen van het gebruik van blinatumomab voor het ongeborn kind of voor de zuigeling zijn niet volledig gekend. Het is eveneens niet bekend of blinatumomab wordt uitgescheiden in de moedermelk. U mag daarom niet deelnemen aan dit programma als u zwanger bent, zwanger wenst te worden of borstvoeding geeft.

Indien u kiest om aan dit programma deel te nemen, dient u gebruik te maken van één van de erkende contraceptiemethoden (om te voorkomen dat u zwanger wordt).

**Mannelijke deelnemer:** Mannelijke deelnemers moeten geen anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met blinatumomab. U moet uw vrouwelijke partner echter wel verwittigen dat u deelneemt aan dit programma.

### **Melding van nieuwe informatie**

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van dit programma belangrijke nieuwe informatie over blinatumomab beschikbaar wordt. Men zal u op de hoogte brengen van nieuwe belangrijke informatie die invloed kan hebben op uw beslissing om uw deelname aan dit programma voort te zetten.

Indien u in het licht van de nieuwe belangrijke informatie besluit om uw deelname aan het programma te beëindigen, zal uw arts erop toezien dat u ook nadien op de best beschikbare wijze behandeld wordt.

### **Voordelen**

Indien u besluit om aan dit programma deel te nemen, kan blinatumomab al dan niet gunstig blijken te zijn voor de behandeling van uw type leukemie.

### **Andere behandelingen**

U kan verkiezen om uw gangbare behandeling bij uw dokter verder te zetten. Dit kan andere behandelingen omvatten die beschikbaar zijn in België.

U kan ook beslissen om:

- aan een klinische studie deel te nemen;
- momenteel geen behandeling te volgen.

Bespreek met uw behandelende arts de mogelijke behandelingen die er zijn voor u.

### **Stopzetting van de behandeling met blinatumomab**

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan het programma om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten.

Het is ook mogelijk dat de arts uw deelname aan het programma stopzet omdat u zwanger bent of omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid.

Het kan eveneens gebeuren dat het ethisch comité of de bevoegde nationale of internationale autoriteiten die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor het programma of Amgen het programma stopzet. Het programma wordt zowieso gestopt wanneer BLINCYTO® (blinatumomab) in de handel beschikbaar is voor de behandeling van patiënten met recidiverende/refractaire Philadelphia negatieve B-precursor ALL, of ten laatste in december 2017. Daarenboven behoudt Amgen zich het recht om dit programma stop te zetten ingeval de aanvraag tot tegemoetkoming voor de cohortaanvraag in deze indicatie wordt geweigerd of in het kader van nieuwe wetenschappelijke gegevens.

### **Behandeling na stopzetting van het programma**

In alle situaties waarbij de deelname aan het programma wordt stopgezet, zal uw arts uw gezondheid onderzoeken en u de beste behandeling die beschikbaar is voorschrijven.

## **Contact**

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met uw behandelende arts:

Dokter: .....Telefoon: .....

Of iemand van zijn team: ..... Telefoon: .....

In geval van nood, kan u contact opnemen met .....  
op het telefoonnummer .....

Buiten de consultatie-uren moet u zich aanmelden op de spoedafdeling van uw ziekenhuis en vermelden dat u deelneemt aan dit programma. Uw dossier zal nuttige informatie bevatten voor de dienstdoende arts met betrekking het programma.

Titel van het programma: Toediening van blinatumomab (BLINCYTO®) in het kader van een 'compassionate use' programma voor volwassen patiënten met recidiverende/refractaire Philadelphia negatieve B-precursor Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL).

## II. Geïnformeerde toestemming

### Deelnemer

- ✓ Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van het programma en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.
- ✓ Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en om te praten met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid.
- ✓ Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.
- ✓ Ik begrijp dat mijn deelname aan dit programma vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan dit programma stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.
- ✓ Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan dit programma gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren.
- ✓ Met de ondertekening van dit document geef ik de toestemming dat mijn persoonlijke gegevens worden gebruikt in overeenstemming met de Belgische wetgeving en het advies 24/2014 van 2 april 2014 betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.
- ✓ Ik ga ermee akkoord dat mijn huisarts en andere specialisten die voor mijn gezondheid instaan op de hoogte worden gesteld van mijn deelname aan dit programma (**gelieve deze zin te schrappen indien u niet akkoord gaat**).
- ✓ Ik ga ermee akkoord dat de gegevens die voor dit programma worden verzameld, later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van het hier vermelde programma voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam van de patiënt

\_\_\_\_\_  
Datum en handtekening van de patiënt

### Wettelijke vertegenwoordiger (indien van toepassing)

Ik verklaar dat men mij heeft geïnformeerd over de vraag om een beslissing te nemen over deelname aan dit programma door de persoon die ik in diens beste belang vertegenwoordig, rekening houdend met zijn of haar mogelijke wens. Mijn toestemming is van toepassing op alle items opgenomen in het toestemmingsformulier voor de deelnemer.

Ik ben eveneens geïnformeerd dat zodra de klinische situatie het toelaat, de persoon die ik vertegenwoordig op de hoogte zal worden gesteld van zijn/haar deelname aan een programma en op dat moment vrij is om toestemming te geven voor een verdere deelname of om deelname stop te zetten door het huidige toestemmingsformulier al dan niet te ondertekenen

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam en relatie  
met de vertegenwoordigde persoon

\_\_\_\_\_  
Datum en handtekening van de  
wettelijke vertegenwoordiger

### Getuige / Tolk (indien van toepassing)

Ik ben tijdens het volledige proces van informatieverstrekking aan de deelnemer aanwezig geweest en ik bevestig dat de informatie over de doelstellingen en procedures van het programma op adequate wijze is verstrekt, dat de deelnemer (of diens wettelijke vertegenwoordiger) het programma naar alle waarschijnlijkheid heeft begrepen en dat de toestemming tot deelname aan het programma uit vrije wil is gegeven.

---

Naam, voornaam en kwalificatie van  
de getuige / tolk

---

Datum en handtekening van de getuige / tolk

### **Arts**

Ik ondergetekende \_\_\_\_\_ (naam en voornaam),

verklaar de benodigde informatie inzake dit programma mondeling te hebben verstrekt, evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan het programma en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

---

Handtekening van de arts

Datum



Titre du programme: Administration de blinatumomab (BLINCYTO®) dans le cadre d'un "programme d'usage compassionnel" chez des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B Philadelphie-négative réfractaire ou récidivante.

Promoteur du programme: sa Amgen, Avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles

Comité d'Éthique Médicale: Universitair Ziekenhuis Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Jette

## **I. Information essentielle à votre décision de participer**

### **Introduction**

Vous êtes invité(e) à participer à ce programme qui vous offre la possibilité de recevoir du blinatumomab (BLINCYTO®) pour le traitement de votre maladie, la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B Philadelphie-négative (Ph(-)) réfractaire ou récidivante.

Le promoteur et le médecin espèrent que ce médicament peut présenter des avantages pour le traitement de patients atteints de la même maladie que la vôtre. Néanmoins, il n'y a aucune garantie que vous tirerez un bénéfice de votre participation à ce programme.

Avant que vous n'acceptiez de participer à ce "programme d'usage compassionnel", nous vous invitons à prendre connaissance de ses implications en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un "consentement éclairé".

Veillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin ou à la personne qui le représente. Ce document comprend 2 parties : l'information essentielle à votre prise de décision et votre consentement écrit.

### **Si vous participez à ce programme, vous devez savoir que:**

- Ce programme est mis en œuvre après évaluation par un comité d'éthique.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez arrêter de participer à tout moment en informant le médecin. Votre décision de ne pas ou de ne plus participer au programme n'aura aucun impact sur la qualité de vos soins ni sur vos relations avec le médecin traitant.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- Vous pouvez toujours contacter le médecin ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.

### **Objectifs et description du programme**

Votre médecin vous a demandé si vous souhaitiez être traité(e) par blinatumomab vu que vous ne répondez pas au traitement de votre maladie ou que votre maladie est réapparue.

Le blinatumomab est un anticorps récemment développé; il s'agit d'une protéine conçue pour diriger votre système immunitaire contre votre leucémie. Le blinatumomab appartient à une nouvelle classe d'anticorps monoclonaux, appelés anticorps bispécifiques (BiTE®: bi-specific T-cell engager), qui ciblent les protéines anormalement exprimées dans les cellules cancéreuses et essentielles à leur croissance.

L'efficacité du blinatumomab a déjà été étudiée dans la LAL à précurseurs B Ph(-) récidivante/réfractaire. Le blinatumomab a déjà été approuvé par les autorités américaines (la Food and Drug Administration [FDA]) pour utilisation dans cette indication. Une demande d'enregistrement a également été introduite auprès des instances européennes compétentes qui l'étudient actuellement.

Le produit n'étant pour l'instant pas encore disponible, vous recevrez du blinatumomab dans le cadre d'un "programme d'usage compassionnel".

## **Qu'est-ce qu'un "programme d'usage compassionnel"?**

Le but d'un "programme d'usage compassionnel" est de mettre un médicament qui n'est pas encore disponible sur le marché et qui n'est pas encore approuvé pour traiter une maladie spécifique à la disposition d'un ou plusieurs patients qui souffrent d'une maladie chronique ou sévère et qui ne peuvent pas être suffisamment traités au moyen des options thérapeutiques existantes.

Votre médecin aura reçu l'approbation d'Amgen et du Comité d'éthique et satisfera à toutes les exigences légales nécessaires pour pouvoir vous traiter au moyen de blinatumomab dans le cadre de ce programme.

Le blinatumomab sera fourni gratuitement par Amgen sur base individuelle jusqu'à ce qu'il soit remboursé pour le traitement des patients atteints d'une LAL à précurseurs B Ph(-) récidivante/réfractaire. Amgen se réserve le droit de mettre un terme à ce programme au cas où la demande d'intervention pour la demande de cohorte dans cette indication serait refusée ou à la lumière de nouvelles données scientifiques.

## **Déroulement du programme**

Pour pouvoir participer à ce programme, vous devrez répondre à un certain nombre de conditions que votre médecin traitant examinera. Si vous répondez à toutes les conditions, vous pourrez recevoir du blinatumomab jusqu'à ce qu'il soit remboursé pour le traitement de la LAL à précurseurs B Ph(-) récidivante ou réfractaire en Belgique.

Le blinatumomab est administré sous forme de perfusion intraveineuse continue. Un cycle de blinatumomab dure 6 semaines et consiste en 4 semaines de perfusion continue administrée à l'aide d'une pompe suivies d'un intervalle de 2 semaines sans perfusion. Vous pourrez recevoir jusqu'à 5 cycles de traitement si votre médecin traitant le juge souhaitable. Les 2 premiers cycles sont considérés comme des cycles d'induction. Si vous répondez au traitement, vous pourrez recevoir jusqu'à 3 cycles de consolidation supplémentaires.

Au début du traitement, vous serez hospitalisé(e) pendant quelques jours afin de pouvoir suivre de près si vous tolérez bien le médicament. Pendant les éventuels cycles de traitement suivants, vous ne devrez probablement rester à l'hôpital que pour une courte période d'observation. Après votre traitement à l'hôpital, la perfusion continue du médicament pourra être poursuivie en ambulatoire; cela signifie que vous pourrez quitter l'hôpital avec la pompe si votre médecin juge que cela est sûr et faisable.

Les poches de perfusion contenant le médicament doivent être fréquemment changées (toutes les 24 à 96 heures, en fonction de la politique de votre hôpital). Ces changements de poche de perfusion pourront être assurés via retour à l'hôpital ou un service de soins ambulatoires (un infirmier expérimenté, par exemple) qui se rendra à votre domicile, si votre médecin juge que cela est sûr et faisable.

Votre traitement par blinatumomab pourra être arrêté comme décrit plus loin dans ce document à la rubrique 'Arrêt du traitement par blinatumomab'.

## **Risques et inconvénients**

### **A: Interactions médicamenteuses ou autres**

Les effets secondaires de l'utilisation de blinatumomab en association avec d'autres médicaments ne sont pas connus pour l'instant. Avertissez le médecin des médicaments que vous prenez, que vous avez récemment pris ou que vous envisagez de prendre, y compris les remèdes à base de plantes, les suppléments alimentaires et les médicaments obtenus sans prescription.

### **B: Effets secondaires du médicament utilisé dans le programme**

Tous les médicaments ont des effets secondaires connus ou imprévisibles. Si les études précédentes ont montré que le blinatumomab était généralement bien toléré, il se peut cependant que vous ressentiez tous les/certains/aucun des effets secondaires énumérés ci-dessous. Ces effets secondaires peuvent être légers mais ils peuvent également être sévères ou même provoquer la mort. Il peut également y avoir des effets secondaires encore inconnus lors de l'administration de blinatumomab seul ou en association avec d'autres médicaments que vous pourriez prendre.

Pendant toute la durée de ce programme, vous devrez informer votre médecin de toute modification de votre état de santé.

Les effets indésirables rapportés par d'autres personnes ayant participé aux études cliniques et potentiellement causés par le blinatumomab, sont:

**Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10):**

- Baisse des taux de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes (pour la coagulation)
- Maux de ventre
- Diarrhée
- Constipation
- Fatigue
- Douleur dans la poitrine
- Douleurs dans les os et les articulations
- Maux de dos
- Douleurs dans les bras, les jambes et les mains
- Toux
- Éruption
- Difficultés d'endormissement et/ou réveils fréquents
- Prise de poids
- Gonflement des mains, des jambes, des chevilles, des pieds, du visage ou du tronc
- Augmentation de la glycémie et baisse des taux de magnésium et/ou de potassium dans le sang.

Vous pouvez présenter un syndrome de libération de cytokines (libération de substances appelées cytokines pouvant provoquer fièvre, frissons, maux de tête, baisse de la tension artérielle, augmentation des enzymes hépatiques, nausées, vomissements) pendant la perfusion de blinatumomab. Ces signes et symptômes du syndrome de libération de cytokines sont en général légers à modérés mais occasionnellement, ils peuvent être graves, potentiellement fatals ou même provoquer la mort. Très rarement, une affection appelée histiocytose hémophagocytaire (une maladie potentiellement fatale caractérisée par une hyperactivité importante de votre système immunitaire due à la libération de grandes quantités de cytokines inflammatoires) a été rapportée. Votre médecin pourra vous donner des médicaments tels que des stéroïdes et/ou d'autres médicaments pour prévenir ou traiter le syndrome de libération de cytokines.

Vous pouvez présenter des problèmes au niveau de votre système nerveux, par exemple des tremblements, des vertiges, des convulsions, des altérations de votre vigilance et des dysfonctionnements cérébraux, des sensations cutanées anormales comme une sensation de brûlure, d'irritation ou de picotement, des difficultés à parler ou une élocution pâteuse, des difficultés à comprendre les mots, des difficultés à marcher, des pertes de conscience, des pertes de mémoire, une confusion et/ou une désorientation ou encore une perte d'équilibre. Ces problèmes au niveau du système nerveux peuvent être sévères ou potentiellement fatals ou même provoquer la mort. Votre médecin vous surveillera étroitement et pourra vous donner des médicaments comme des stéroïdes et/ou d'autres médicaments pour traiter ces problèmes nerveux ou pourra arrêter le traitement par blinatumomab.

Des infections graves peuvent apparaître pendant et après le traitement; elles peuvent provoquer la mort. Ces infections peuvent être bactériennes, fongiques (champignons) ou virales. Des infections graves telles qu'une septicémie (infection du sang) et une pneumonie (infection sévère des poumons) ont été rapportées chez des patients traités par blinatumomab. Votre médecin pourra vous donner des antibiotiques pour traiter l'infection ou pourra arrêter le traitement par blinatumomab.

### **Effets indésirables fréquents (pouvant affecter entre 1 et 10 personnes sur 100):**

- Augmentation de la fréquence cardiaque
- Augmentation du taux de bilirubine (une substance excrétée dans la bile) dans le sang et baisse des taux d'immunoglobulines (protéines produites par le système immunitaire pour combattre les infections et les substances étrangères)
- Baisse des taux d'albumine (une protéine importante dans le corps humain) dans le sang
- Augmentation des taux de globules blancs,
- Syndrome de lyse tumorale (un groupe de complications dues à la libération de grandes quantités de potassium, de phosphate et d'acide nucléique suite à la dégradation des cellules tumorales après un traitement anticancéreux). Le syndrome de lyse tumorale peut provoquer une insuffisance rénale, des anomalies du rythme cardiaque et peut même provoquer la mort. Avant le traitement, votre médecin pourra vous donner des médicaments pour aider à prévenir le syndrome de lyse tumorale.

### **Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter entre 1 et 10 personnes sur 1000):**

- Syndrome de fuite capillaire (fuite de liquide en provenance des petits vaisseaux sanguins dans d'autres espaces corporels pouvant provoquer un gonflement au niveau du tronc, des bras et des jambes).
- Coagulation intravasculaire disséminée (maladie dans laquelle il y a formation de caillots dans les petits vaisseaux sanguins avec utilisation des facteurs de coagulation et qui peut provoquer de graves saignements ailleurs dans le corps).
- Leuco-encéphalopathie (une affection rare mais sévère touchant la substance blanche du cerveau qui peut entraîner une importante invalidité et la mort et pour laquelle il n'existe aucune mesure ou traitement préventif ou curatif connu). Les symptômes peuvent consister en difficultés à penser, perte d'équilibre, altération de la parole ou de la marche, faiblesse dans un côté du corps, vision trouble ou perte de vision.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, vous pourrez être traité(e) au moyen d'un stéroïde (dexaméthasone ou médicament similaire) ou d'un autre médicament ou procédure afin de réduire l'éventuel inconfort. Si nécessaire, vous pourrez également être adressé(e) à un spécialiste pour traitement ultérieur. Si vous présentez l'un de ces symptômes, vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant.

Des réactions à la perfusion de blinatumomab (effets indésirables apparaissant pendant ou après l'administration du médicament dans la veine) ont été rapportées. Vous pouvez présenter des symptômes d'une réaction à la perfusion tels que maux de tête, éruption, démangeaisons, rougeur du visage et du cou, œdème, essoufflement, nausées et parfois vomissements. Les réactions graves à la perfusion peuvent provoquer des vertiges, des réactions cutanées sévères, des difficultés à respirer ou à avaler, une chute de la tension artérielle et être potentiellement fatales. Les signes et symptômes d'une réaction à la perfusion peuvent être fort semblables au syndrome de libération de cytokines évoqué plus haut.

Des réactions allergiques au blinatumomab, y compris une hypersensibilité, ont été rapportées. Les signes et symptômes d'une réaction allergique peuvent être fort semblables à ceux d'une réaction à la perfusion. Si vous présentez des symptômes d'une réaction allergique, vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant.

Après que vous ayez commencé à recevoir le blinatumomab, il se peut que votre corps produise des anticorps (des protéines) dirigés contre le blinatumomab qui peuvent empêcher le blinatumomab d'agir.

Il se peut que vous fassiez une réaction à proximité de l'endroit de perfusion du blinatumomab. Les symptômes peuvent consister en une rougeur, une sensibilité ou une douleur, un hématome, une chaleur, un gonflement, des démangeaisons et/ou une infection à l'endroit de la perfusion. Si vous présentez l'un de ces symptômes, vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant.

Aucune étude n'a été réalisée à propos des effets du blinatumomab sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Néanmoins, en raison du risque de problèmes au niveau du système nerveux, vous ne pouvez pas conduire de véhicules ou vous livrer à des occupations ou activités dangereuses telles

que l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant la période de perfusion du blinatumomab.

### **C: Contraception, grossesse et allaitement.**

**Participante féminine** : Les effets du blinatumomab sur un enfant à naître ou un nourrisson ne sont pas parfaitement connus. On ne sait pas non plus si le blinatumomab passe dans le lait maternel. Vous ne pouvez dès lors pas participer à ce programme si vous êtes enceinte, si vous envisagez une grossesse ou si vous allaitez.

Si vous choisissez de participer à ce programme, vous devrez utiliser l'une des méthodes contraceptives autorisées (de manière à éviter une grossesse).

**Participant masculin** : Les participants masculins ne doivent pas utiliser de méthode contraceptive pendant le traitement par blinatumomab. Néanmoins, vous devez informer votre partenaire féminine de votre participation à ce programme.

### **Notification d'informations nouvelles**

Il se peut que pendant le déroulement de ce programme, de nouvelles informations importantes sur le blinatumomab deviennent disponibles. Vous serez informé(e) de tout élément nouveau susceptible d'affecter votre décision de poursuivre votre participation à ce programme.

Si, à la lumière de la nouvelle information, vous décidez de mettre un terme à votre participation au programme, votre médecin veillera à ce que vous continuiez d'être traité(e) de la meilleure façon qui soit disponible.

### **Bénéfices**

Si vous décidez de participer à ce programme, le blinatumomab pourra ou non s'avérer bénéfique pour le traitement de votre type de leucémie.

### **Traitement alternatif**

Vous pouvez choisir de poursuivre votre traitement habituel chez votre médecin. Cela peut comprendre d'autres traitements disponibles en Belgique.

Vous pouvez également décider de:

- participer à une étude clinique;
- ne suivre momentanément aucun traitement.

Discutez avec votre médecin traitant des traitements à votre disposition.

### **Arrêt du traitement par blinatumomab**

Votre participation est volontaire. Vous avez le droit d'arrêter de participer au programme pour quelque raison que ce soit, sans devoir vous justifier.

Il est aussi possible que ce soit le médecin qui arrête votre participation au programme parce que vous êtes enceinte ou parce qu'il pense que c'est mieux pour votre santé.

Il se peut aussi que le comité d'éthique ou les autorités compétentes nationales ou internationales qui ont initialement approuvé le programme ou Amgen arrêtent le programme. Le programme sera de toute façon arrêté lorsque BLINCYTO® (blinatumomab) sera remboursé pour le traitement des patients présentant une LAL à précurseurs B Philadelphie-négative réfractaire ou récidivante ou au plus tard en décembre 2017. En outre, Amgen se réserve le droit de mettre fin à ce programme au cas où la demande d'intervention pour la demande de cohorte dans cette indication serait refusée ou à la lumière de nouvelles données scientifiques.

### **Traitement après l'arrêt du programme**

Dans toutes les situations où la participation au programme est arrêtée, votre médecin évaluera votre état de santé et vous prescrira le meilleur traitement disponible.

### **Contact**

Si vous avez besoin d'informations complémentaires mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter votre médecin traitant:

Docteur: .....Téléphone: .....

Ou un membre de son équipe:..... Téléphone: .....

En cas d'urgence, vous pouvez contacter .....  
au numéro de téléphone suivant .....

En dehors des heures de consultation, adressez-vous aux urgences de votre hôpital en leur signalant que vous participez à ce programme. Votre dossier contiendra les informations utiles au médecin de garde concernant le programme.

Titre du programme: Administration de blinatumomab (BLINCYTO®) dans le cadre d'un "programme d'usage compassionnel" pour des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B Philadelphie-négative réfractaire ou récidivante.

## II. Consentement éclairé

### Participant

- ✓ Je déclare que j'ai été informé(e) sur la nature du programme, son but, sa durée, les éventuels bénéfices et risques et ce que l'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information et des annexes à ce document.
- ✓ J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en parler avec une personne de mon choix comme mon médecin généraliste ou un membre de ma famille.
- ✓ J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.
- ✓ J'ai compris que ma participation à ce programme est volontaire et que je suis libre de mettre fin à ma participation à ce programme sans que cela ne modifie mes relations avec l'équipe thérapeutique en charge de ma santé.
- ✓ J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant ma participation à ce programme et que le médecin et le promoteur se portent garants de la confidentialité de ces données.
- ✓ En signant ce document, j'accepte que mes données personnelles soient utilisées conformément à la législation belge et à l'avis 24/2014 du 2 avril 2014 concernant la protection de la vie privée.
- ✓ J'accepte que mon médecin généraliste et d'autres médecins spécialistes en charge de ma santé soient informés de ma participation à ce programme (**biffer cette phrase si vous n'êtes pas d'accord**).
- ✓ J'accepte que les données récoltées pour les objectifs de ce programme puissent être traitées ultérieurement pour autant que ce traitement soit limité au contexte du présent programme pour une meilleure connaissance de la maladie et de son traitement.

\_\_\_\_\_  
Nom et prénom du patient

\_\_\_\_\_  
Date et signature du patient

### Représentant légal (le cas échéant)

Je déclare que j'ai été informé(e) qu'on me demande de prendre une décision de participation à ce programme pour la personne que je représente au mieux de ses intérêts et en tenant compte de sa probable volonté. Mon consentement s'applique à tous les points repris dans le consentement du participant.

J'ai également été informé(e) que dès que la situation clinique le permettra, la personne que je représente sera mise au courant de sa participation à un programme et sera libre à ce moment de consentir à poursuivre cette participation ou d'y mettre un terme en signant ou refusant de signer le présent document de consentement.

\_\_\_\_\_  
Nom, prénom et lien de parenté  
avec la personne représentée

\_\_\_\_\_  
Date et signature du représentant légal.

**Témoignage / Interprète (le cas échéant)**

J'ai été présent(e) durant l'entièreté du processus d'information au participant et je confirme que l'information sur les objectifs et procédures du programme a été fournie de manière adéquate, que le participant (ou son représentant légal) a apparemment compris le programme et que le consentement à participer au programme a été donné librement.

---

Nom, prénom et qualification du témoin / interprète

---

Date et signature du témoin / interprète

**Médecin**

Je soussigné (e), \_\_\_\_\_ (nom + prénom),

confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur le programme et avoir fourni un exemplaire du document d'information au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que le participant accepte de participer au programme et que je suis prêt(e) à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

---

Signature du médecin

---

Date