



[Summarized Information](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

---

## Summarized Information\_English

Product Name	Opdivo® 10mg/mL vial of concentrate for solution for infusion
Active substance	Nivolumab
Indication and conditions of use	<p><u>Indication:</u> Medical Need Program (MNP) with nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for the first line treatment of adult patients with HER2 negative advanced or metastatic gastric, gastro oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) <math>\geq 5</math>.</p> <p><u>Conditions of use:</u></p> <p>The recommended doses of nivolumab plus chemotherapy are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 360mg nivolumab administered IV over 30 minutes in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy administered every 3 weeks; or</li> <li>• 240mg nivolumab administered IV over 30 minutes in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy administered every 2 weeks.</li> </ul> <p>The treatment with nivolumab will be given for up to 24 months in the absence of disease progression, unacceptable toxicity, or patient withdrawal of consent.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>To be eligible for the MNP, patients must meet the following criteria:</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The patient is an adult of at least 18 years old with inoperable advanced, locally advanced, or metastatic GC, GEJC, or EAC and histologically confirmed predominant adenocarcinoma with a PD-L1 CPS score <math>\geq 5</math></li> <li>• The patient must be human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative status and previously untreated with systemic treatment for advanced or metastatic disease.</li> <li>• Prior adjuvant or neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, or chemoradiotherapy for GJ, GEJC, or EAC is permitted as long as the last administration occurred at least 6 months before the start of this MNP. Palliative radiotherapy is allowed and must be completed 2 weeks prior to enrolment in this MNP.</li> <li>• The patient must have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 or 1.</li> <li>• The patient is not eligible for a clinical trial running with nivolumab or another medicinal product running in the envisaged indication of this program (see section 6.3 of the MNP protocol).</li> <li>• The patient cannot be satisfactorily treated with the approved, commercially available and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> <li>• The patient must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form (ICF) before the start of the treatment.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential (WOCBP) not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk. Effective contraception should be used for at least 5 months following the last dose of nivolumab. Men receiving nivolumab and who are sexually active with WOCBP will adhere to contraception for a period of 7 months after the last dose of program drug.</li> <li>• Women must not be breastfeeding.</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The patient has untreated central nervous system metastases, except if surgically resected or treated with stereotaxic radiotherapy with no evolution within the 3 months before inclusion. In addition, the patient must be asymptomatic and either off corticosteroids, or on a stable or decreasing dose of &lt;10mg daily prednisone (or equivalent) for at least 2 weeks prior to first treatment.</li> <li>• Patients with ascites which cannot be controlled with appropriate interventions.</li> <li>• Prior treatment with an antibodies against the proteins-programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1/2 (PD-L1/2), cluster of differentiation 137 (CD137), or cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways.</li> <li>• Patients with more than Grade 1 peripheral neuropathy are excluded.</li> <li>• The patient has previous malignancies (except non-melanoma skin cancers, and in situ cancers such as the following: bladder, gastric, colon, cervical/dysplasia, melanoma, or breast), unless a complete remission was achieved at least 3 years prior to first treatment and no additional therapy is required or anticipated to be required during the program period.</li> <li>• The patient has other active malignancy requiring concurrent intervention or where concurrent intervention is anticipated while on program</li> <li>• The patient has an active, known, or suspected autoimmune disease. Exceptions are type I diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger.</li> <li>• The patient has a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (&gt;10mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days of first treatment. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement steroid &gt; 10mg daily prednisone equivalent, are permitted in the absence of active autoimmune disease.</li> <li>• The patient has known medical conditions that, in the physician's opinion, would increase the risk associated with program participation or program drug administration.</li> <li>• The patient has serious or uncontrolled medical disorders.</li> <li>• The patient has a known history of testing positive for human immunodeficiency virus (HIV) or has acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).</li> </ul>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The patient has any positive test result for hepatitis B virus or hepatitis C virus indicating presence of virus, e.g. Hepatitis B surface antigen (HBsAg, Australia antigen) positive, or Hepatitis C antibody (anti-HCV) positive (except if HCV-RNA negative).</li> <li>• The patient has inadequate hematologic, renal, or hepatic function defined by any of the following screening laboratory values:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. White blood cells &lt;2000/<math>\mu</math>L</li> <li>2. Neutrophils &lt;1500/<math>\mu</math>L</li> <li>3. Platelets &lt;100 x 10<sup>3</sup>/<math>\mu</math>L</li> <li>4. Haemoglobin &lt;9.0g/dL</li> <li>5. Serum creatinine &gt;1.5 x upper limit of normal (ULN) unless creatinine clearance <math>\geq</math>40mL/min (measured or calculated using the Cockcroft-Gault formula)</li> <li>6. Aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase &gt;3.0 x ULN (&gt; 5 x ULN if liver metastases)</li> <li>7. Total bilirubin &gt;1.5 x ULN (except subjects with Gilbert Syndrome who must have a total bilirubin level &lt;3.0mg/dL)</li> </ol> </li> <li>• The patient has a history of severe hypersensitivity reactions to any monoclonal antibody.</li> </ul> <p>Eligibility criteria for this MNP have been carefully considered to ensure the safety of the program patients. It is imperative that patients fully meet all eligibility criteria.</p>
<p>Duration of the program</p>	<p>This program will start as soon as it receives authorisation from the federal agency for medicines and health products (FAMHP). Nivolumab will be provided free of charge by Bristol-Myers Squibb (BMS) on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the MNP until (i) the decision of reimbursement of the product in Belgium in the envisaged indication is fixed (whatever the result) or until (ii), in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, or until (iii) an internal decision by BMS is made to terminate this MNP, or (iv) a maximum of 2 years, whichever is sooner.</p> <p>Upon commercial availability of nivolumab in Belgium for the envisaged indication, the patients enclosed in the MNP and still on treatment will switch to commercial product nivolumab to continue their treatment.</p> <p>Treatment duration must be in-line with the supporting clinical trials.</p> <p>The applicant commits itself to let the FAMHP know if the indication authorisation has been rejected. In case of rejection of the marketing authorisation application or rejection of the reimbursement, this program will be terminated.</p>

<p>Conditions of distribution</p>	<p>The treating physician will send a request for every patient he/she wishes to include in the program. It is asked that the patient samples are sent to a designated Central Laboratory, where they will be analysed with the 28-8 antibody according to the criteria applied in CheckMate 649. The result of the CPS test will be communicated (anonymised) to the responsible physician of BMS as part of the evaluation of the eligibility of the patient. If the patient is eligible and the inclusion is approved by BMS (the treating physician will receive an automatic notification of the decision within 5 working days), then the patient can receive the nivolumab infusions from the treating physician. Patients will have access to nivolumab via the hospital of the treating physician. The medicine will be delivered to the hospital pharmacy within 3 working days after completion of the Letter of Agreement following the approval of the inclusion of the patient.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p><u>Responsible of the program:</u> Tom Van Lee BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone :0032 2 352 71 52 Tom.Vanlee@bms.com <u>Responsible physician:</u> Dr. Paul Lacante BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone: 0032 2 352 75 92 Paul.Lacante@bms.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned to BMS or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the MNP. The medication delivered for an individual patient request in the context of the MNP can only be used for that particular patient.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p><u>Summary of the safety profile:</u> The overall safety information of nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for the treatment of advanced or metastatic GC/GEJC/EAC in previously untreated adult patients was assessed in 1549 patients who received either nivolumab + chemotherapy or chemotherapy only (CheckMate 649 trial, NCT02872116). The most common side effects of nivolumab in combination with other anti-cancer medicines are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Underactive thyroid gland (which can cause tiredness or weight gain), overactive thyroid gland (which can cause rapid heart rate, sweating and weight loss)</li> <li>• Decreased appetite</li> <li>• Headache</li> <li>• Shortness of breath (dyspnoea)</li> <li>• Inflammation of the intestines (colitis), diarrhoea (watery, loose, or soft stools), vomiting, nausea, stomach pain</li> <li>• Skin rash sometimes with blisters, itching</li> <li>• Pain in the joints (arthralgia), pain in the muscles and bones (musculoskeletal pain)</li> <li>• Feeling tired or weak, fever</li> </ul>

	<p><u>Safety information reporting contact:</u> The treating physician shall report to BMS all Adverse Events (AEs) and other reportable events in English by e-mail to <a href="mailto:worldwide.safety@bms.com">worldwide.safety@bms.com</a> promptly, within one (1) business day or three (3) calendar days, whichever is less, after becoming aware of the event using the AE Form RD-FRM-SOP-006991-5 in Appendix 7. The treating physician will comply with BMS's reasonable follow-up requests.</p> <p><u>Contact in case of questions related to safety and AE reporting:</u> Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine-L'Alleud E-mail: <a href="mailto:safety_belgium@bms.com">safety_belgium@bms.com</a> Fax: 02 352 75 66</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Opdivo® 10mg/mL, solution en flacon à diluer pour perfusion
Nom de la substance active	Nivolumab
Indication et conditions d'utilisation	<p><u>Indication:</u> Programme Médical d'Urgence (PMU) visant à utiliser le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'adénocarcinome HER2 négatif avancé ou métastatique gastrique, de la jonction oesogastrique ou de l'œsophage dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) <math>\geq 5</math>.</p> <p><u>Conditions d'utilisation:</u> Les doses recommandées de nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 360mg de nivolumab administré en IV pendant 30 minutes en combinaison avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine ou de platine administrés toutes les 3 semaines; ou</li> <li>• 240mg de nivolumab administré en IV pendant 30 minutes en combinaison avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine ou de platine administrés toutes les 2 semaines.</li> </ul> <p>Le traitement par nivolumab sera administré pendant 24 mois au maximum en l'absence de progression de la maladie, de toxicité inacceptable ou de retrait du consentement du sujet.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Pour être éligible à ce PMU, les patients doivent remplir les critères suivants :</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient est un adulte d'au moins 18 ans avec un CG, un CJOG ou un ACO inopérable au stade avancé, localement avancé ou métastatique, avec une confirmation histologique d'adénocarcinome avec un score CPS PD-L1 <math>\geq 5</math>.</li> <li>• Le patient doit avoir un statut négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (ou <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> [HER2] en anglais) et ne pas avoir préalablement traité avec un traitement systémique pour un cancer avancé ou métastatique.</li> <li>• Une chimiothérapie, une radiothérapie ou une chimioradiothérapie adjuvante ou néoadjuvante préalable pour le traitement d'un CG, un CJOG ou un ACO est autorisée à condition que la dernière administration date d'au moins 6 mois avant le début de ce PMU. La radiothérapie palliative est autorisée et doit être terminée 2 semaines avant l'enrôlement dans ce PMU.</li> <li>• Le patient doit présenter un score de performance de l'<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0 ou 1.</li> <li>• Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec le nivolumab ou avec un autre médicament dans l'indication envisagée de ce programme (veuillez consulter la section 6.3 du protocole de ce PMU).</li> <li>• Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés, commercialisés et remboursés,</li> </ul>

	<p>conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement.</li> <li>• Le traitement au nivolumab n'est pas recommandé durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique ne l'emporte sur le risque potentiel. Une contraception efficace doit être utilisée pendant au moins 5 mois après la dernière dose de traitement du programme. Les hommes traités par le nivolumab et sexuellement actifs avec des femmes en âge de procréer doivent adhérer à la contraception pendant une période de 7 mois après la dernière dose de traitement du programme.</li> <li>• Les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement.</li> </ul> <p><u>Critère d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient présente des métastases du système nerveux central non traitées, sauf en cas de résection chirurgicale ou de traitement par radiothérapie stéréotaxique sans évolution dans les 3 mois avant l'inclusion. De plus, le patient doit être asymptomatique et ne pas prendre de corticostéroïdes ou prendre une dose stable ou décroissante de &lt;10mg par jour de prednisone (ou équivalent) pendant au moins 2 semaines avant le premier traitement.</li> <li>• Patients présentant des ascites ne pouvant être contrôlées par des interventions appropriées.</li> <li>• Un traitement préalable par des anticorps contre les protéines <i>programmed death-1</i> (PD-1), <i>programmed death-ligand 1/2</i> (PDL-1/2), <i>cluster of differentiation 137</i> (CD137) ou <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i> (CTLA-4) ou par tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de costimulation ou de point de contrôle des lymphocytes T.</li> <li>• Les patients présentant une neuropathie de Grade supérieur à 1 sont exclus.</li> <li>• Le patient a des antécédents de tumeurs malignes (à l'exception des cancers de la peau non mélanocytaires et des cancers in situ tels que les cancers de la vessie, gastriques, du colon, cervicaux/dysplasiques, mélanomes et cancers du sein), à moins qu'une rémission complète ne soit atteinte au moins 3 mois avant le premier traitement et qu'aucune thérapie supplémentaire ne soit nécessaire ou ne devrait être nécessaire pendant la durée du programme.</li> <li>• Le patient présente une autre tumeur maligne active nécessitant une intervention concomitante ou pour laquelle une intervention concomitante est prévue au cours du programme.</li> <li>• Le patient présente une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les exceptions sont le diabète sucré de type I, l'hypothyroïdisme nécessitant uniquement un remplacement hormonal, les troubles cutanés (tels que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopécie) ne nécessitant pas de traitement systémique, ou des troubles qui ne devraient pas se reproduire en l'absence d'un déclencheur externe.</li> </ul>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient présente un trouble nécessitant un traitement systémique avec des corticostéroïdes (équivalent de &gt;10mg par jour de prednison) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours suivant le premier traitement.</li> <li>• Le patient présente des problèmes de santé connus qui, de l'avis du médecin, augmenteraient le risque associé à la participation au programme ou à l'administration de médicaments du programme.</li> <li>• Le patient présente des troubles médicaux graves ou incontrôlés.</li> <li>• Le patient a un antécédent connu de résultats positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou présente le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).</li> <li>• Le patient présente un résultat positif pour le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C par tout test indiquant la présence du virus, par exemple : positif à l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs, antigène australien), ou positif à l'anticorps (anti-HCV) de l'hépatite C (sauf si négatif à l'anticorps HCV RNA).</li> <li>• Le patient présente une fonction hématologique, rénale ou hépatique inadéquate définie par l'une des valeurs de laboratoire de dépistable suivantes :             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Globules blancs &lt;2000/<math>\mu</math>L</li> <li>2. Neutrophiles &lt;1500/<math>\mu</math>L</li> <li>3. Plaquettes &lt;100 x 10<sup>3</sup>/<math>\mu</math>L</li> <li>4. Hémoglobine &lt;9.0g/dL</li> <li>5. Créatinine sérique &gt;1.5 x limite supérieure de la valeur normale (LSN) à moins d'une clairance de la créatinine <math>\geq</math>40mL/min (mesurée ou calculée à l'aide de la formule Cockcroft-Gault)</li> <li>6. Aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase &gt;3,0 x LSN (&gt;5 x LSN si métastases hépatiques)</li> <li>7. Bilirubine totale &gt;1,5 x LSN (sauf les sujets atteints du syndrome de Gilbert qui doivent avoir un taux de bilirubine totale &lt;3,0mg/dL)</li> </ol> </li> <li>• Le patient présente un antécédent de réactions d'hypersensitivité sévères à tout anticorps monoclonal</li> </ul> <p>Les critères d'éligibilité pour ce PMU ont été soigneusement évalués afin d'assurer la sécurité des patients du programme. Il est impératif que les patients remplissent tous les critères d'éligibilité.</p>
Durée du programme	<p>Ce programme démarrera dès son autorisation par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Le nivolumab sera fourni gratuitement par Bristol-Myers Squibb (BMS) sur une base individuelle de patient suivant les critères énoncés dans ce PMU depuis sa mise en place jusqu'à ce que (i) la décision du remboursement du produit en Belgique dans l'indication envisagée est prise, (ii) le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement selon le jugement clinique du médecin traitant, (iii) BMS prenne la décision en interne de terminer ce PMU, ou (iv) la durée maximale de 2 ans soit atteinte, selon la première éventualité.</p> <p>Dès la mise sur le marché du nivolumab en Belgique pour l'indication envisagée, les patients inclus dans le PMU et encore sous traitement passeront au produit commercial nivolumab pour poursuivre leur traitement.</p> <p>La durée du traitement doit être en accord avec les essais cliniques à l'appui.</p>

	Le postulant s'engage à informer l'AFMPS si l'autorisation d'indication a été rejetée. En cas de rejet de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou de rejet du remboursement, ce programme prendra fin.
Conditions de distribution	Le médecin traitant enverra une demande pour chaque patient qu'il/elle souhaite inclure dans le programme. Il est demandé que les échantillons des patients soient envoyés à un laboratoire central désigné, où ils seront analysés avec l'anticorps 28-8 selon les critères appliqués dans CheckMate 649. Le résultat du test CPS sera communiqué (anonymisé) au médecin responsable de BMS dans le cadre de l'évaluation de l'éligibilité du patient. Si le patient est éligible et que l'inclusion est approuvée par BMS (le médecin traitant recevra une notification automatique de la décision dans les 5 jours ouvrables), alors le patient peut recevoir les perfusions de nivolumab du médecin traitant. Les patients auront accès au nivolumab via l'hôpital du médecin traitant. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 3 jours ouvrables suivant l'achèvement de la lettre d'accord suivant l'approbation de l'inclusion du patient.
Responsable du programme	<p><u>Responsable du programme :</u> Tom Van Lee BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone :0032 2 352 71 52 Tom.Vanlee@bms.com</p> <p><u>Médecin responsable :</u> Dr. Paul Lacante BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone : 0032 2 352 75 92 Paul.Lacante@bms.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tout médicament non utilisé doit être retourné à BMS ou détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du PMU pour chaque patient. Le médicament délivré en réponse à une demande individuelle de traitement pour un patient inclus dans ce PMU ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p><u>Résumé du profil de sécurité:</u> Les informations générales de sécurité du nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine pour le traitement du GC/GJOG/ACO avancé ou métastatique chez des patients adultes non traités auparavant ont été évaluées chez 1549 patients ayant reçu le traitement nivolumab + chimiothérapie ou chimiothérapie uniquement (CheckMate 649 essai, NCT02872116) Les effets indésirables les plus courants de nivolumab en association avec d'autres médicaments anticancéreux sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyroïdie (pouvant causer de la fatigue ou une prise de poids), hyperthyroïdie (pouvant causer une accélération du rythme cardiaque, des sueurs et une perte de poids)</li> <li>• Diminution de l'appétit</li> <li>• Maux de tête</li> <li>• Essoufflement (dyspnée)</li> </ul>

- Inflammation des intestins (colite), diarrhée (selles liquides, molles ou perte de selles), vomissements, nausées, maux d'estomac
- Éruption cutanée parfois accompagnée de cloques, de démangeaisons
- Douleurs dans les articulations (arthralgie), douleurs dans les muscles et les os (douleurs musculosquelettique)
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

Information de contact pour les rapports de sécurité:

Le médecin traitant doit signaler à BMS tous les événements indésirables (EI) et autres événements à signaler en anglais par e-mail à [worldwide.safety@bms.com](mailto:worldwide.safety@bms.com) dans les meilleurs délais, dans un délai d'un (1) jour ouvrable ou de trois (3) jours calendaires, selon la première éventualité, après avoir pris connaissance de l'événement à l'aide du formulaire AE RD-FRM-SOP-006991-5 de l'Annexe 7. Le médecin traitant se conformera aux demandes de suivi raisonnables de BMS.

Information de contact en cas de questions relatives à la sécurité et à la notification d'EI:

Avenue de Finlande, 4  
B-1420 Braine-L'Alleud  
E-mail: [safety\\_belgium@bms.com](mailto:safety_belgium@bms.com)  
Fax: 02 352 75 66

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Opdivo® 10mg/mL flacon met concentraat voor oplossing voor infusie
Naam actieve substantie	Nivolumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><u>Indicatie:</u> Medisch noodprogramma (MNP) met nivolumab in combinatie met fluoropyrimidine- en platina-gebaseerde chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde maag-, gastro-oesofageale junctie of slokdarmadenocarcinoom bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen met een gecombineerde positiviteitsscore (CPS) <math>\geq 5</math>.</p> <p><u>Gebruiksvoorwaarden:</u></p> <p>De aanbevolen dosissen nivolumab plus chemotherapie zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 360mg nivolumab IV toegediend over een periode van 30 minuten in combinatie met fluoropyrimidine- en platina-gebaseerde chemotherapie die elke 3 weken wordt gegeven; of</li> <li>• 240mg nivolumab IV toegediend over een periode van 30 minuten in combinatie met fluoropyrimidine- en platina-gebaseerde chemotherapie die elke 2 weken wordt gegeven.</li> </ul> <p>De behandeling met nivolumab zal tot 24 maanden worden gegeven bij uitblijven van ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of het intrekken van de toestemming door de patiënt.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Patiënten dienen aan volgende voorwaarden te voldoen om in aanmerking te komen voor het MNP:</p> <p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De patiënt is een volwassene van minstens 18 jaar oud met een inoperabel gevorderde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde MK, GOJK of SAC en een histologisch bevestigd overheersend adenocarcinoom met een PD-L1 CPS-score <math>\geq 5</math>.</li> <li>• De patiënt dient een humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve status hebben en mag geen eerdere systemische behandeling hebben gekregen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte.</li> <li>• Voorafgaande adjuvante of neoadjuvante chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie is toegestaan zolang de laatste toediening minstens 6 maanden voor aanvang van dit MNP heeft plaatsgevonden. Palliatieve radiotherapie is toegestaan en dient 2 weken voor inschrijving in dit MNP te zijn afgerond.</li> <li>• De patiënt dient een <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) prestatiescore te hebben van 0 of 1.</li> <li>• De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met nivolumab of een ander geneesmiddel die loopt in de beoogde indicatie van dit programma (zie paragraaf 6.3 van het MNP-protocol).</li> <li>• De patiënt kan niet toereikend behandeld worden met de reeds goedgekeurde, commercieel beschikbare en terugbetaalde alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische</li> </ul>

	<p>richtlijnen, omwille van problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De patiënt dient duidelijk en volledig te zijn geïnformeerd door de behandelende arts en dienen het toestemmingsformulier te hebben ondertekend voor de aanvang van de behandeling.</li> <li>• Nivolumab wordt afgeraden tijdens de zwangerschap, en voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectief anticonceptiemiddel gebruiken, tenzij het klinische voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Een geschikt anticonceptiemiddel dient tot 5 maanden na de laatste dosis van het geneesmiddel in dit programma gebruikt te worden. Mannelijke deelnemers die nivolumab krijgen toegediend en seksueel actief zijn met een vruchtbare vrouw dienen tot 7 maanden na de laatste dosis van het geneesmiddel een geschikt anticonceptiemiddel te gebruiken.</li> <li>• Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.</li> </ul> <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De patiënt heeft onbehandelde centraal zenuwstelsel metastasen, tenzij deze operatief verwijderd zijn of behandeld met stereotactische radiotherapie zonder evolutie in de 3 maanden voorafgaand aan inclusie. Daarnaast moeten proefpersonen asymptomatisch zijn en moeten ze zowel gestopt zijn met corticosteroïden, ofwel gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan de eerste behandeling een stabiele of afnemende dosis van &lt; 10 mg dagelijkse prednison (of equivalent) gebruiken.</li> <li>• De patiënt heeft ascites die niet onder controle kunnen gehouden worden met geschikte interventies.</li> <li>• Een eerdere behandeling met antilichamen tegen de proteïnen: geprogrammeerde dood-1 (PD-1), geprogrammeerde dood-ligand 1/2 (PD-L1/2), cluster van differentiatie 137 (CD137) of cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd eiwit 4 (CTLA-4), of met elk ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is tegen co-stimulatie van T-cellen of checkpoint-cascades.</li> <li>• De patiënt heeft perifere neuropathie hoger dan Graad 1.</li> <li>• De patiënt heeft een voorgaande kwaadaardige kanker (behalve niet-melanome huidkankers en in-situ kankers zoals de volgende: blaas, maag, dikke darm, cervicaal/dysplasie, melanoom of borsten), tenzij volledige remissie werd bereikt ten minste 3 jaar vóór eerste behandeling en er geen bijkomende behandeling nodig is of nodig zou kunnen zijn tijdens de programmaperiode.</li> <li>• De patiënt heeft een andere actieve maligniteit die een gelijktijdige ingreep vereist of waarvoor een gelijktijdige ingreep wordt verwacht tijdens het programma.</li> <li>• De patiënt heeft een actieve, aangetoonde of vermoede auto-immuunziekte. Uitzonderingen zijn type I diabetes mellitus, hypothyroïdie waarvoor enkel hormoonsubstitutie nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen waarvan wordt verwacht dat ze zonder externe reactiesterter niet opnieuw zullen optreden.</li> </ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De patiënt heeft een aandoening die systemisch moet worden behandeld met ofwel corticosteroïden (&gt; 10 mg dag prednison of gelijkwaardig) of andere immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór de eerste behandeling. Geïnhaleerde of topische steroïden en bijniervervangende steroïden aan &gt; 10 mg prednison per dag en equivalent zijn toegestaan indien er geen actieve auto-immuunziekte is.</li> <li>• De patiënt heeft een gekende medische aandoening die, naar het oordeel van de arts, het risico in verband met deelname aan het programma of toediening van het geneesmiddel zou kunnen doen toenemen.</li> <li>• De patiënt heeft ernstige of niet gecontroleerde medische stoornissen.</li> <li>• De patiënt heeft een gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (human immunodeficiency virus, HIV) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS).</li> <li>• De patiënt heeft een positief testresultaat voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus, hetgeen wijst op de aanwezigheid van virussen, zoals hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg, Australië antigeen) positief, of hepatitis C antilichaam (anti-HCV) positief (behalve als HCV-RNA negatief).</li> <li>• Onvoldoende hematologische, renale en hepatische functie, gedefinieerd door een van de volgende laboratoriumwaarden bij de screening:       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC &lt; 2000/<math>\mu</math>l</li> <li>2. Neutrofielen &lt; 1500/<math>\mu</math>l</li> <li>3. Bloedplaatjes &lt; <math>100 \times 10^3</math>/<math>\mu</math>l</li> <li>4. Hemoglobine &lt; 9,0 g/dl</li> <li>5. Serumcreatinine &gt; 1,5 x ULN (bovengrens van de normaalwaarde) of creatinineklaring van <math>\geq 40</math> ml/min (gemeten of berekend volgens de formule van Cockcroft-Gault)</li> <li>6. AST/ALT &gt; 3,0 x ULN (&gt; 5 x ULN indien uitzaaiingen in de lever)</li> <li>7. Totaal bilirubine &gt; 1,5 x ULN (behalve bij proefpersonen met syndroom van Gilbert bij wie het totaal bilirubineniveau &lt; 3,0 x ULN moet bedragen).</li> </ol> </li> <li>• De patiënt heeft een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties voor alle monoklonale antilichamen.</li> </ul> <p>De geschiktheidscriteria voor dit medisch noodprogramma werden zorgvuldig overwogen om de veiligheid van de programmapatiënten te verzekeren. Het is noodzakelijk dat patiënten volledig beantwoorden aan alle geschiktheidscriteria.</p>
Looptijd	<p>Dit programma zal starten zodra het de toelating krijgt van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG). Nivolumab zal gratis ter beschikking worden gesteld door Bristol-Myers Squibb (BMS) op een individuele basis volgens de criteria zoals vermeld in dit programma, vanaf de start van het MNP totdat (i) het besluit tot terugbetaling van het product in de beoogde indicatie is vastgesteld (ongeacht het resultaat) of (ii) naar het klinische oordeel van de behandelende arts de patiënt niet langer baat heeft bij de behandeling, totdat (iii) BMS een interne beslissing</p>

	<p>neemt om het MNP te beëindigen of (iv) een maximum van 2 jaar is bereikt, afhankelijk van wat het eerste komt.</p> <p>Indien nivolumab commercieel beschikbaar wordt in België voor de beoogde indicatie, dan zullen patiënten die reeds gestart zijn in dit MNP en die nog onder behandeling zijn, overschakelen naar het commerciële nivolumab product om hun behandeling verder te zetten.</p> <p>De duur van de behandeling dient in overeenstemming te zijn met de ondersteunende klinische studies.</p> <p>De programmaverantwoordelijke verbindt zich ertoe het FAGG op de hoogte te stellen indien de indicatievergunning wordt afgewezen. Het programma zal worden beëindigd indien de aanvraag voor een marketing autorisatie of terugbetaling worden geweigerd.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De behandelende arts zal een aanvraag indienen voor iedere patiënt die hij/zij in het programma wil opnemen. Er wordt gevraagd om de patiëntmonsters naar een aangewezen Centraal Laboratorium te sturen, waar ze zullen worden geanalyseerd met het 28-8-antilichaam volgens de criteria die worden toegepast in CheckMate 649. Het resultaat van de CPS-test zal (geanonimiseerd) worden meegedeeld aan de verantwoordelijke arts van BMS als onderdeel van de evaluatie van de geschiktheid van de patiënt. Als de patiënt geschikt is en de inclusie is goedgekeurd door BMS (de behandelend arts ontvangt een automatische kennisgeving van de beslissing binnen 5 werkdagen), kan de patiënt nivolumab-infusies ontvangen van de behandelend arts. Patiënten hebben toegang tot nivolumab via het ziekenhuis van de behandelend arts. De geneesmiddelen zullen worden afgeleverd bij de ziekenhuisapotheek binnen 3 werkdagen na het invullen van de Toestemmingsbrief die volgt op de goedkeuring van inclusie van de patiënt.</p>
Verantwoordelijke	<p><u>Programmaverantwoordelijke:</u> Tom Van Lee BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Telefoonnummer: 0032 2 352 71 52 Tom.Vanlee@bms.com</p> <p><u>Verantwoordelijke arts:</u> Dr. Paul Lacante BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Telefoonnummer: 0032 2 352 75 92 Paul.Lacante@bms.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Elk ongebruikt geneesmiddel dient aan BMS te worden terugbezorgd of vernietigd te worden in een geschikte instelling vanaf de stopzetting van de betrokkenheid van de patiënt in het MNP. Het geneesmiddel dat geleverd werd voor een individuele patiëntaanvraag kan enkel worden gebruikt voor die specifieke patiënt.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel:</u> De algemene veiligheidsinformatie over nivolumab in combinatie met fluoropyrimidine- en platina-gebaseerde chemotherapie voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde MK / GOJK / SAC bij niet eerder behandelde volwassen patiënten werd bepaald bij 1549 patiënten die ofwel</p>

nivolumab + chemotherapie of enkel chemotherapie kregen (CheckMate 649 studie, NCT02872116).

De meest voorkomende bijwerkingen van nivolumab gecombineerd met andere geneesmiddelen tegen kanker zijn:

- te traag werkende schildklier (wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht), te snel werkende schildklier (wat kan leiden tot een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies)
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- ademnood (dyspneu)
- ontsteking van de darmen (colitis), diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), braken, misselijkheid, buikpijn
- huiduitslag, soms met blaren, jeuk
- pijn in de gewrichten (artralgie), pijn in de spieren en botten (musculoskeletale pijn)
- zich moe of zwak voelen, koorts

Contactgegevens voor veiligheidsinformatie:

De behandelende arts dient alle bijwerkingen en andere te rapporteren voorvallen tijdig te melden aan BMS via een email in het Engels geadresseerd aan [worldwide.safety@bms.com](mailto:worldwide.safety@bms.com), binnen één (1) werkdag of drie (3) kalenderdagen, hetgeen korter is, na kennis te hebben genomen van de gebeurtenis met behulp van het bijwerkingenformulier RD-FRM-SOP-006991-5 in Appendix 7. De behandelende arts dient zich te houden aan de redelijke opvolgingsverzoeken van BMS.

Contact bij vragen betreffende de veiligheid of het melden van bijwerkingen:

Avenue de Finlande, 4  
B-1420 Braine-L'Alleud  
Email: [safety\\_belgium@bms.com](mailto:safety_belgium@bms.com)  
Fax: 02 352 75 66