

Dne 22.12.2020

[REDACTED] / Fakultní nemocnice Hradec Králové - Klinika onkologie a radioterapie

Věc: ŽÁDOST O POUŽITÍ neregistrovaného léku: Relatlimab v kombinaci s Nivolumabem v rámci rozšířeného přístupu (soucitným použitím) u pacienta

Vážený pane [REDACTED]

Bristol Myers Squibb spol. s r.o. („BMS“) je farmaceutická společnost, která vyvíjí, vyrábí a prodává inovativní farmaceutické výrobky. Některé země, včetně České republiky, mají regulační specifické mechanismy, které umožňují, aby léky, které nejsou v této zemi schváleny, byly poskytovány pro soucitné použití pacientům, kteří nejsou způsobilí nebo se jinak nemohou zaregistrovat do klinického hodnocení těchto léků. Jste licencovaným zdravotnickým pracovníkem („žadatelem“), který žádá poskytnutí Relatlimabu a Nivolumabu („léky“) společností BMS na základě soucitného použití pro pacienty ve Vaší péči, jejichž iniciály a datum narození jsou uvedeny v příloze B („pacient“). Léky nejsou v České republice v dané indikaci schváleny.

Žadatel potvrzuje, že všechny požadované žádosti a formuláře byly řádně předloženy příslušným národním zdravotnickým úřadům (podle potřeby SÚKL a dalším úřadům), a že je oprávněn předepisovat a podávat léky, a to v souladu s platným právním rámcem upravujícím konkrétní postupy, podle kterého mohou být v České republice podávány léky v rámci soucitného použití.

Žadatel potvrzuje, že bude dodržovat všechny podmínky pro užívání neregistrovaného léčiva stanovené právními předpisy a Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Tato dohoda formou dopisu stanoví podmínky, za nichž BMS dodá omezené množství léků žadateli pro soucitné použití. Žadatel souhlasí s tím, že bude dodržovat následující podmínky, dle kterých bude BMS poskytovat léky definované touto dohodou formou dopisu:

1. Žadatel bude dodržovat všechny příslušné zákony, regulační požadavky, etické standardy a správnou lékařskou praxi týkající se informací o pacientovi a podávání léčivých přípravků pro soucitné použití a je výhradně odpovědný za získání veškerých požadovaných souhlasů a povolení, které jsou ze zákona požadovány k podávání léčivých přípravků pacientovi;
2. Žadatel prohlašuje a zaručuje BMS, že pro pacienta existuje medicínská indikace dané léčby, protože pacient je refrakterní, netoleruje nebo má kontraindikace ke všem léčivům schváleným na trhu, které jsou indikovány k léčbě zdravotního stavu pacienta;
3. Žadatel do zdravotního záznamu pacienta jednoznačně doloží, že poskytovaná léčba je v České republice experimentální;
4. Žadatel bude při léčbě pacienta dodržovat Helsinskou deklaraci, zejména pak získání informovaného souhlasu před poskytnutím léčiv s vysvětlením pacientovi možných potenciálních rizik a přínosu a skutečnost, že bezpečnost a účinnost léčiv není v tuto chvíli stále ještě plně známa a stanovena, stejně jako skutečnost, že léky ještě nejsou v České republice registrovány;

5. Žadatel bude informovat pacienta, že BMS v tuto chvíli poskytne zdarma pouze takové množství léků, které je nutné k jeho současné léčbě nebo do doby, než budou dané léky registrovány v České republice.
6. Nežádoucí účinky; hlášení / předložení
7. Žadatel bude dodržovat požadované postupy hlášení v pokynech poskytnutých BMS.
8. Při poskytování jakýchkoli informací o pacientech společnosti BMS bude žadatel dodržovat všechny příslušné právní požadavky na ochranu soukromí a zabezpečení údajů.
9. BMS bude shromažďovat a zpracovávat osobní údaje žadatele, které zahrnují jeho jméno, specializaci a obchodní kontaktní údaje (osobní údaje lékaře) pro účely uvedené v této dohodě formou dopisu. BMS použije osobní údaje lékaře v rozsahu nezbytném pro soucitné použití, zejména pro účely vedení záznamů a hlášení BMS, a v souladu s příslušnými zákony a regulačními požadavky na ochranu údajů. BMS bude sdílet osobní údaje lékaře s příslušnými orgány a, je-li to povoleno nebo požadováno, s autorizovanými agenty BMS a dodavateli třetích stran. Při přenosu osobních údajů lékaře ze země mimo bydliště žadatele může BMS tak učinit u některých svých celosvětových poboček a dalších členů skupiny BMS, včetně vybraných a schválených třetích stran (prodejců a obchodních partnerů), které pomáhají působit BMS po celém světě. Při přenosu osobních údajů lékaře do zemí, které poskytují menší ochranu než v zemi žadatele, jako je naše ústředí ve Spojených státech, obchodní partneri nebo úřady, zajistí BMS dostatečné zabezpečení, zachování důvěrnosti a ochrany soukromí. Lékař bude oprávněn vznést námitku, bude mít možnost požadovat opravu nebo vymazání svých osobních údajů v souladu s platnými zákony o ochraně soukromí kontaktovaním BMS na výše uvedené obchodní adrese nebo e-mailem na: eudpo@bms.com.
10. Pro léky, které nejsou v České republice schváleny, bude BMS žadateli poskytovat veškerá relevantní data týkající se způsobu, jakým jsou léky vydávány (včetně informací o rizicích/přínosech), přičemž je specifikováno, že žadatel nese zodpovědnost za podávání léků a jejich projevy vedlejších účinků, které by nebyly způsobeny vadou léků (zde se vztahuje odpovědnost výrobce).
11. Ze zákona je podnikatel provozující zdravotnické zařízení odpovědný za jakékoli škody (škody na zdraví nebo úmrtí osob) vyplývající z použití neregistrovaného léčivého přípravku ("Provozovatel zdravotnického zařízení odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným v odstavci 4."). Žadatel tedy musí zajistit, aby provozovatel provozující zdravotnickou instituci byl informován o této žádosti o léky a byl informován o použití neregistrovaného léčivého přípravku, což potvrzuje podepsáním tohoto dopisu před jakýmkoli takovým použitím.
12. Vlastní informace o lécích poskytované společností BMS za účelem usnadnění péče o pacienta léčeného dodanými léky jsou důvěrné. Žadatel souhlasí se zveřejněním těchto vlastnických informací a výsledků získaných lékařem při použití léku pouze v případě potřeby správné léčby pacienta, s výjimkou vládních úřadů, pokud to vyžaduje příslušný zákon. Žadatel bere na vědomí, že použití léku u jednoho pacienta v rámci tohoto programu není navrženo tak, aby poskytovalo vědecky smysluplné údaje vhodné pro publikaci, a proto žadatel souhlasí se získáním písemného souhlasu od BMS před jakýmkoli zveřejněním výsledků souvisejícím s podáním léku, ať už ve vědecké literatuře nebo jinak. Aby se předešlo pochybnostem, tato smlouva formou dopisu neomezuje právo BMS použít tato data v publikaci.
13. Žadatel nebude porušovat práva duševního vlastnictví chránící léky ani jednat v rozporu s právy duševního vlastnictví chránícími léky. Léky jsou určeny k použití výhradně za účelem soucitného programu, s vyloučením jakýchkoli účelů, které by souvisely s výzkumem.
14. Žadatel zbavuje povinnosti odškodnění BMS z či proti jakýmkoli škodám, závazkům nebo nákladům (mimo jiné včetně přiměřených poplatků za právní zastoupení a nákladů na soudní spory) zaplacených nebo splatných BMS třetí straně v důsledku škody na zdraví (včetně smrti) výše uvedeného pacienta, mimo jiné v důsledku podávání nebo užívání léku nebo provádění lékařských vyšetření související s léčbou pacienta.

15. Tuto smlouvu formou dopisu může společnost BMS podle vlastního uvážení ukončit nebo pozastavit na základě písemného oznámení žadateli deset (10) dnů předem. Po ukončení této smlouvy nebo v případě, že léčba nebude úspěšná, žadatel neprodleně vrátí BMS veškeré nevyužité dodávky léků.

Ocenili bychom, kdybyste mohli potvrdit přijetí tohoto dopisu zasláním faxem (221 016 906) podepsaného s datem přijetí

S pozdravem,

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Obdrženo a přijato:

[redacted]
(jméno žadatele léků)

Datum přijetí: 22.12.2020

Podpis: [redacted]

za Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Ing. Vilém Zvoníček

Datum: 12. ledna 2021

Podpis: [redacted]

Obdrženo a přijato:

(jméno autorizované osoby za nemocnici)

Datum: 18. 1. 2021

FAKULTNÍ NEMOCNICE
HRADEC KRÁLOVÉ
Pediatství
500 05 Hradec Králové

Podpis: [redacted]

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4
IČO: 43 00 43 51
DIČ: CZ43004351 ⑦

Patient request submission form
Pre-Approval Access (PAA)

Investigational product(s):

Anti-LAG3, Nivolumab

Primary Indication

Bladder Cancer

Therapeutic area

Disease area

Phase

Study type

Expanded Access

Study subtype

Named Patient

Date of diagnosis

5/2019

Investigator name & contact information:

- Please include first/last name and contact information.

Institution name:

- Please list the institution that will serve as the investigational site.

University Hospital Hradec Kralove - Department of clinical oncology and radiotherapy
Sokolska 581, , Hradec Kralove, Czech Republic 50005, Czech Republic

Drug Details

Compound :
Compound name : Anti-LAG3
Compound Quantity : 160
Compound Unit : mg

Additional Compound(s) :
• Compound name : Nivolumab
• Compound Quantity : 480
• Compound Unit : mg

• Pharmacist name:

• Patient information

LN
5
female
REQ-0000025207

• Patient height and weight

Height(cm) : 164
Height Assessment Date : 12/3/2020
Weight(kg) : 63
Weight Assessment Date : 12/3/2020

• Patient medical history

• Provide patient medical history, current physical condition and rationale for the request. Include a detailed summary of the disease.

Bladder cancer cT4cN1M1
biopsy 5.6.2019

histology: poorly differentiated squamous cell carcinoma of the urine bladder MKNO 8070/33, PDL1 expression 30% according to CT 28.5.2019 infiltration in the area of the bladder ceiling 55x56x55mm with wall ingrowth, surrounding lymphadenopathy + metastatic lesions of omentum

participated in clinical trial CA209901 arm B (carboplatin D1 / Gemcitabine D8) to 9/10/2019 according to CT 23.9.2019 progression in the area of liver new lesion

st.p. hemostyptic radiotherapy due to hematuria 8Gy / 1fr 27.9.2019

second line therapy with paclitaxel weekly from 17.10.2019 to 25.10.2019 (complicated by an allergic reaction) for hematuria repeated radiotherapy 8Gy 27.11.2019

third line therapy with pembrolizumab 29.11.2019 to 11.11.2020

the best response PR 1/2020

according to CT 24.11.2020 local progression and new vascular metastatic in omentum

© 2009 Bristol-Myers Squibb

Your use of form is subject to the terms of our [Privacy Policy](#).

Conditions: Arterial hypertension, Dislipidemia, Diabetes mellitus typ 2, Hypothyreosis since 2015

History: Hysterectomy with adnexectomy and appendectomy

Current physical condition: ECOG 1, with no complains, no pain, no hematuria, cardiopulmonary compensated

Rationale for the request: Patient had already 3 lines of therapy, there is no further therapeutic possibility (she already had cisplatin, taxanes anti-PD-1). There might be chance of response to combination anti-LAG3 + anti-PD-1 since the previous response to immunotherapy was partial response

Patient current treatments

List patient's current treatments, concomitant medications (including herbals) and outcomes.

Medications: Euthyrox 100 1-0-0 (6x in a week), Humulin R inj sc 10-8-8 units, Lantus 0-0-0-16 units, Glucophage 500 1-0-

Participated in a BMS study in the past

Yes

Prior treatments

Treatment name :Cisplatin + gemcitabin

Treatment start date :7/24/2019

Treatment end date :9/10/2019

Outcome / Response :Progression

Discontinuation response :Progression

Comments :as part of clinical study CA209901 arm B

Treatment name :Paclitaxel

Treatment start date :10/17/2019

Treatment end date :10/25/2020

Outcome / Response :Not evaluable

Discontinuation response :Severe allergic reaction to paclitaxel

Comments :just two doses

Treatment name :Pembrolizumab

Treatment start date :11/29/2019

Treatment end date :11/11/2020

Outcome / Response :Best response was partial response on 1/2020

Discontinuation response :Progression in omentum 24.11.2020

Comments :Clinical benefit from immunotherapy

Eligibility

Question :Treatment will be provided for the duration outlined in the instruction document.

Response :Agree

Question :Treatment will be administered in a facility with prior experience handling investigational products for cancer, and

© 2009 Bristol-Myers Squibb

Your use of form is subject to the terms of our [Privacy Policy](#).

...an with prior clinical trial experience.

Response :Agree

Question :Treatment will be administered in a facility with prior experience handling investigational products, and by a physician with prior clinical trial experience.

Response :Agree

Question :There are no other comparable or satisfactory alternative therapies to treat the patient's disease or condition and all currently available therapies have been exhausted.

Response :True

Therapy rationale

• Please provide rationale for why the patient could not receive other available effective therapies.

Response :Progression on cisplatin + gemcitabin, allergic reaction to taxanes, progression on anti-PD-1 (pembrolizumab)

Clinical trial rationale

• Please provide rationale for why the patient cannot participate in a clinical trial.

Response :No clinical trial available in this moment

Question :Is there anything unique about this patient which suggests that a clinically meaningful benefit and/or risk from the proposed treatment plan would not be expected.

Response :No

Additional Comments

• Please utilize this space to provide any additional comments regarding this Pre-Approval Access (PAA) request.

Response :No comments

Proposed treatment plan

Product :Relatlimab

Dose :160mg

Route :iv

Duration :3 months

Comments :Relatlimab 160mg iv q4w in combination with nivolumab 480mg iv qw4 at least 3 doses and then restaging

White blood cell count

Value:3.56

Unit :10⁹/l

Range :4 - 10

Date of assessment :12/3/2020

ANC

© 2009 Bristol-Myers Squibb

Your use of form is subject to the terms of our [Privacy Policy](#).

19
^9/l
:2 - 7
of assessment :12/3/2020

Platelets

Value:212
Unit :10^9/l
Range :150 - 400
Date of assessment :12/3/2020

Hemoglobin

Value:140
Unit :g/L
Range :120 - 160
Date of assessment :12/3/2020

Serum creatinine

Value:96
Unit :umol/l
Range :45 - 84
Date of assessment :12/3/2020

AST

Value:0.37
Unit :ukat/l
Range :0.17 - 0.6
Date of assessment :12/3/2020

ALT

Value:0.25
Unit :ukat/l
Range :0.17 - 0.58
Date of assessment :12/3/2020

Total bilirubin

Value:11
Unit :umol/l
Range :0 - 15
Date of assessment :12/3/2020

Additional labs

any additional assessment results

BMS contact name

General mailing address

This address will not be used to deliver drugs or materials.

Address Name :University Hospital Hradec Kralove - Department of clinical oncology and radiotherapy

Address line 1 :Sokolska 581

Address line 2 :

City :Hradec Kralove

Country :Czech Republic

State / Province :Czech Republic

Zip / Postal code :50005

Team members

Role :Pharmacy Contact

First Name [REDACTED]

Last Name [REDACTED]

Email [REDACTED]

Phone [REDACTED]

Role :Primary Investigator

First Name [REDACTED]

Last Name [REDACTED]

Email [REDACTED]

Phone [REDACTED]

Other important information / consideration

Please be as descriptive as possible

REQ-0000025207

Supplemental/Supporting information attached Yes No

Confidentiality Agreement

File Name:CDA EAP-CUP - EMEA (English Version) (DG March2014) (004)_CZ_REQ 25207 Kopecky.doc

Principal Investigator Curriculum Vitae

File Name:CV [REDACTED] 2020.PDF

Request Submission

File Name:Request Submission_REQ-0000025207

© 2009 Bristol-Myers Squibb

Your use of form is subject to the terms of our [Privacy Policy](#).

ent Statement

Name [REDACTED]_debarmentcheck_2020-12.pdf

er of Agreement

File Name:EAP Compassionate Use LoA - CZ (DG-Sept2016)_REQ 25207_Kopecky_v1.1 clean.docx

AA approval 04-DEC-2020

File Name:REQ 25207_PAA Approval Memo 04-DEC-2020.pdf

© 2009 Bristol-Myers Squibb

Your use of form is subject to the terms of our [Privacy Policy](#).