

Product Name	Patisiran-LNP 2 mg/mL, concentrate for solution for infusion
Active substance	patisiran sodium
Indication and conditions of use	<p>Patisiran-LNP is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.</p> <p>Therapy should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of amyloidosis.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose of patisiran-LNP is 300 micrograms per kg body weight administered via intravenous (IV) infusion once every 3 weeks.</p> <p>Dosing is based on actual body weight. For patients weighing <math>\geq 100</math> kg, the maximum recommended dose is 30 mg.</p> <p>Vitamin A supplementation at approximately 2500 IU vitamin A per day is advised for patients treated with patisiran-LNP.</p> <p><i>Required premedication</i></p> <p>All patients should receive premedication prior to patisiran-LNP administration to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs). Each of the following medicinal products should be given on the day of patisiran-LNP infusion at least 60 minutes prior to the start of infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenous corticosteroid (dexamethasone 10 mg, or equivalent)</li> <li>• Oral paracetamol (500 mg)</li> <li>• Intravenous H1 blocker (diphenhydramine 50 mg, or equivalent)</li> <li>• Intravenous H2 blocker (ranitidine 50 mg, or equivalent)</li> </ul> <p>For premedications not available or not tolerated intravenously, equivalents may be administered orally.</p> <p>If clinically indicated, the corticosteroid may be tapered in decrements no greater than 2.5 mg to a minimum dose of 5 mg of dexamethasone (IV), or equivalent. The patient should receive at least 3 consecutive IV infusions of patisiran-LNP without experiencing IRRs before each reduction in corticosteroid premedication.</p> <p>Additional or higher doses of one or more of the premedications may be administered to reduce the risk of IRRs, if needed.</p> <p><i>Missed dose</i></p> <p>If a dose is missed, patisiran-LNP should be administered as soon as possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If patisiran-LNP is administered within 3 days of the missed dose, dosing should be continued according to the patient's original schedule.</li> <li>• If patisiran-LNP is administered more than 3 days after the missed dose, dosing should be continued every 3 weeks thereafter.</li> </ul>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusion criteria</li> </ul> <p>Patients will be deemed eligible for entry into this program if the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adult patients with confirmed diagnosis of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.</li> </ul>

- The patient is not-eligible for, or refuses to participate in, an ongoing interventional hATTR amyloidosis clinical trial
- Women of childbearing potential must use effective contraception

- Exclusion criteria

Patients will not be deemed eligible for entry into this program if any of the following criteria are met:

- Patient currently enrolled in an ongoing interventional hATTR amyloidosis clinical trial
- Patient unable to take the required pre-medications
- Prior reaction to a liposomal product or a known hypersensitivity to oligonucleotides or any component of patisiran-LNP
- Pregnant women

- Handling of the request

The treating physician informs the patient or the patient's legal representative regarding the lack of therapeutic alternative to treat the pathology, the modalities to make patisiran-LNP available and the benefit and the risk of this new treatment. The treating physician completes and submits a Physician Declaration and Patient Access Form to EAP@alnylam.com.

Alnylam will review within 3 working days the request to determine the eligibility of the patient and will request the authorisation from the Responsible Physician to enroll the patient in the program. The responsible of the program only makes patisiran-LNP available to the treating physician if the advice of the responsible physician is positive.

The Responsible Physician should provide his approval in a timely manner, preferably within 3 working days of receiving the written request from the treating physician.

Duration of the program	<p>Patisiran-LNP will be provided free of charge by Alnylam Netherlands B.V. on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Medical Need Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>When patisiran-LNP will become commercially available in Belgium, Alnylam Netherlands B.V. is committed to ensure that all patients enrolled into this program have access to the treatment.</p>
Conditions of distribution	<p><i>How will patients have access to the medicinal product?</i></p> <p>After the patient provides written informed consent and before he/she receives the first dose of patisiran-LNP on this program, the treating physician will perform tests to determine if he/she is eligible for the program:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall health status will be reviewed including medical history, and current medications</li> <li>• If the patient is a female who is able to become pregnant, a pregnancy test will be done</li> <li>• A blood sample will be drawn from the patient for safety tests and other tests related to your disease</li> <li>• The weight of the patient will be measured to determine how much patisiran-LNP should be given</li> <li>• In addition to the above, the treating physician may perform standard of care assessments, like a physical exam, vital signs (blood pressure, heart rate, body temperature and breathing rate) and other questionnaires.</li> </ul> <p>As soon as the request is approved by the Responsible Physician, the treating physician will be informed that the patient is approved and he/she will confirm the ordering of the patisiran-LNP to Alnylam. The medication will be delivered at the hospital pharmacy within 7 days. The physician will be responsible for the administration of the premedication and patisiran-LNP to the patient in a hospital / clinical setting.</p>
Responsible of the program	<p>Alnylam Netherlands B.V. Strawinskylaan 3051, 1077ZX Amsterdam, The Netherlands <i>Contact person for Alnylam:</i> Sébastien Tilleux, Medical Lead Benelux Rue du Bourrelrier 33, 7050 Masnuy Saint Jean, Belgium Tel: 0032 471 98 29 73 Email: stilleux@alnylam.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Alnylam or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>Adverse events experienced by the patients included in the program will be reported by the requesting physician to:</p> <p>MEDPACE CLINICAL SAFETY EUROPE Vintners Place, 68 Upper Thames Street</p>

London, EC4V 3BJ  
 United Kingdom  
 Phone: +49 89 89 55 718 44  
 Fax: +49 89 89 55 718 104  
 Medpace Clinical Safety: Medpace-safetynotification@medpace.com

#### Summary of the safety profile

The most frequently occurring adverse reactions reported in patisiran-LNP-treated patients were peripheral oedema (29.7%) and infusion-related reactions (18.9%). The only adverse reaction resulting in the discontinuation of patisiran-LNP was an infusion-related reaction (0.7%).

#### Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are presented as MedDRA preferred terms under the MedDRA System Organ Class (SOC) by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The frequency of the adverse reactions is expressed according to the following categories:

- Very common ( $\geq 1/10$ )
- Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

**Table 1: Adverse reactions reported for patisiran-LNP 300 micrograms per kg**

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Infections and infestations	Bronchitis	Common
	Sinusitis	Common
	Rhinitis	Common
Immune system disorders	Infusion-related reaction	Very common
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Common
Gastrointestinal disorders	Dyspepsia	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Common
	Muscle spasms	Common
General disorders and administration site conditions	Peripheral oedema	Very common
	Extravasation	Uncommon

#### Description of selected adverse reactions

##### *Infusion-related reactions*

Symptoms of IRRs include, but are not limited to: arthralgia or pain (including back, neck, or musculoskeletal pain), flushing (including erythema of face or skin warm), nausea, abdominal pain, dyspnoea or cough, chest discomfort or chest pain, headache, rash, chills, dizziness, fatigue, increased heart rate or palpitations, hypotension, hypertension, facial oedema.

In clinical studies, all patients received premedication with a corticosteroid, paracetamol, and H1 and H2 blockers to reduce the risk of IRRs. In the double-blind placebo-controlled study, 18.9% of patisiran-LNP-treated patients experienced IRRs, compared to 9.1% of placebo-treated patients. In patisiran-LNP-treated patients, all IRRs were either mild (95.2%) or moderate (4.8%) in severity. Among patisiran-LNP-treated patients who experienced an IRR, 78.6% experienced the first IRR within the first 2 infusions. The frequency of IRRs decreased over time. Few IRRs led to infusion interruption. IRRs resulted in permanent discontinuation of patisiran-LNP in < 1% of patients in clinical studies. For clinical management of IRRs.

#### *Peripheral oedema*

In the placebo-controlled study, peripheral oedema was reported in 29.7% of patisiran-LNP-treated patients and 22.1% of placebo-treated patients. All events were mild or moderate in severity and did not lead to treatment discontinuation. In patisiran-LNP-treated patients, the events decreased in frequency over time.

#### *Extravasation*

Extravasation was observed in < 0.5% of infusions in clinical studies. Signs and symptoms included phlebitis or thrombophlebitis, infusion or injection site swelling, dermatitis (subcutaneous inflammation), cellulitis, erythema or injection site redness, burning sensation, or injection site pain.

#### Immunogenicity

Anti-drug antibodies to patisiran-LNP were evaluated by measuring antibodies specific to PEG<sub>2000</sub>-C-DMG, a lipid component exposed on the surface of patisiran-LNP. In the placebo-controlled and open-label clinical studies, 7 of 194 (3.6%) patients with hATTR amyloidosis developed anti-drug antibodies during treatment with patisiran-LNP. One additional patient had pre-existing anti-drug antibodies. Anti-drug antibody titres were low and transient with no evidence of an effect on clinical efficacy, the safety profile, or the pharmacokinetic or pharmacodynamic profiles of patisiran-LNP.

Nom du produit	Patisiran-LNP 2 mg/mL, concentré pour solution de perfusion
Substance active	patisiran sodique
Indication et conditions d'utilisation	<p>Patisiran-LNP est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à la transthyrétine (ATTRh) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2. Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose.</p> <p><u>Posologie</u> La posologie recommandée de patisiran-LNP est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines. La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids <math>\geq 100</math> kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg. Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par patisiran-LNP.</p> <p><i>Prémédication requise</i> Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration de patisiran-LNP afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion de patisiran-LNP, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent)</li> <li>• Paracétamol oral (500 mg)</li> <li>• Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphenhydramine ou son équivalent)</li> <li>• Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent)</li> </ul> <p>Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale.</p> <p>Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives de patisiran-LNP, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes.</p> <p>Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP.</p> <p><i>Dose oubliée</i> En cas d'oubli d'une dose, patisiran-LNP doit être administré dès que possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si patisiran-LNP est administré dans les 3 jours suivant l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration en suivant le calendrier initial des perfusions du patient.</li> <li>• Si patisiran-LNP est administré plus de 3 jours après l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration toutes les 3 semaines à compter de la date de la nouvelle perfusion.</li> </ul>

<p>Conditions, échéances et autres règles associées à la participation des patients</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères d'inclusion</li> </ul> <p>Les patients seront considérés comme éligibles à ce programme s'ils répondent aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes ayant un diagnostic confirmé d'amylose héréditaire liée à la transthyrétine (ATTRh) avec polyneuropathie au stade 1 ou 2</li> <li>- Le patient n'est pas éligible ou refuse de participer à une étude clinique interventionnelle sur l'ATTRh en cours</li> <li>- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères d'exclusion</li> </ul> <p>Les patients ne seront pas considérés comme éligibles à ce programme s'ils répondent à l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient participant actuellement à une étude clinique interventionnelle sur l'ATTRh en cours</li> <li>- Patient ne pouvant pas prendre les prémédications requises</li> <li>- Réaction antérieure à un produit liposomal ou hypersensibilité connue aux oligonucléotides ou à un composant de patisiran-LNP</li> <li>- Femmes enceintes</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement de la demande</li> </ul> <p>Le médecin traitant informe le patient ou le représentant légal du patient du manque d'alternatives thérapeutiques permettant de traiter la pathologie, des modalités pour obtenir patisiran-LNP et des bénéfices et risques de ce nouveau traitement. Le médecin traitant complète et soumet une déclaration du médecin et un formulaire d'accès pour le patient à <a href="mailto:EAP@alnylam.com">EAP@alnylam.com</a>.</p> <p>Alnylam évaluera la demande pour déterminer l'éligibilité du patient dans les 3 jours ouvrables et demandera l'autorisation du médecin responsable pour inclure le patient dans le programme. Le responsable du programme ne donne accès à patisiran-LNP au médecin traitant que si l'avis du médecin responsable est positif.</p> <p>Le médecin responsable doit donner son accord dans les meilleurs délais, de préférence dans les 3 jours ouvrables suivant la réception de la demande écrite du médecin traitant.</p>
<p>Durée du programme</p>	<p>Patisiran-LNP sera délivré gratuitement par Alnylam Netherlands B.V. à chaque patient conformément aux critères de ce programme à partir de la mise en place du programme médical d'urgence jusqu'à la commercialisation du produit en Belgique pour l'indication prévue ou, selon l'évaluation clinique du médecin traitant, jusqu'à ce que le traitement n'apporte plus de bénéfice au patient, l'échéance la plus courte prévalant.</p> <p>Lorsque patisiran-LNP sera commercialisé en Belgique, Alnylam Netherlands B.V. s'engage à garantir un accès au traitement à tous les patients inclus dans ce programme.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p><i>Comment les patients auront-ils accès au médicament ?</i></p> <p>Lorsque le patient aura donné un consentement éclairé écrit et avant la première administration de patisiran-LNP dans le cadre de ce programme, le médecin traitant réalisera des tests pour déterminer s'il est éligible au programme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'état de santé général sera examiné, incluant les antécédents médicaux et les</li> </ul>

traitements en cours.

- Si le patient est une femme en âge de procréer, un test de grossesse sera effectué.
- Un échantillon sanguin sera prélevé sur le patient pour les analyses de sécurité et d'autres analyses liées à sa maladie.
- Le patient sera pesé afin de déterminer la dose de patisiran-LNP à administrer.
- Par ailleurs, le médecin traitant pourra effectuer des évaluations standard, comme un examen clinique, la mesure des signes vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque, température corporelle et fréquence respiratoire) et utiliser des questionnaires.

Dès que la demande aura été approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le patient est approuvé et confirmera la commande de patisiran-LNP à Alnylam. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 jours. Le médecin sera responsable de l'administration de la prémédication et de patisiran-LNP au patient en milieu hospitalier / clinique.



Responsable du programme	<p>Alnylam Netherlands B.V. Strawinskylaan 3051, 1077ZX Amsterdam, Pays-Bas <i>Personne à contacter pour Alnylam :</i> Sébastien Tilleux, responsable médical Benelux Rue du Bourrelieur 33, 7050 Masnuy Saint Jean, Belgique Tél. : 0032 471 98 29 73 E-mail : stilleux@alnylam.com</p>																
Modalités d'élimination	<p>Tout médicament inutilisé doit être renvoyé à Alnylam ou détruit dans un établissement adapté dès que possible après la sortie du patient du programme médical d'urgence. Le médicament délivré sur demande pour un patient donné dans le cadre d'un programme médical d'urgence ne peut être utilisé que par ce patient.</p>																
Informations de déclaration en cas de suspicion de réactions indésirables graves inattendues	<p>Les effets indésirables observés chez les patients inclus dans le programme seront rapportés par le médecin demandeur à :</p> <p>MEDPACE CLINICAL SAFETY EUROPE Vintners Place, 68 Upper Thames Street Londres, EC4V 3BJ Royaume-Uni Tel : +49 89 89 55 718 44 Fax : +49 89 89 55 718 104 Email : Medpace-safetynotification@medpace.com</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Patisiran-LNP étaient l'œdème périphérique (29,7 %) et les réactions liées à la perfusion (18,9 %). Le seul effet indésirable qui a entraîné l'arrêt de patisiran-LNP était une réaction liée à la perfusion (0,7 %).</p> <p><u>Liste des effets indésirables</u> Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>)</li> <li>• Fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</li> <li>• Peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>)</li> </ul> <p><b>Tableau 1 : Effets indésirables signalés pour patisiran-LNP à la dose de 300 microgrammes par kg</b></p> <table border="1" data-bbox="432 1733 1347 2027"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes</th> <th>Effet indésirable</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Infections et infestations</td> <td>Bronchite</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Sinusite</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Rhinite</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td>Réaction liée à la perfusion</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections de l'oreille</td> <td>Vertiges</td> <td>Fréquent</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence	Infections et infestations	Bronchite	Fréquent	Sinusite	Fréquent	Rhinite	Fréquent	Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent	Affections de l'oreille	Vertiges	Fréquent
Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence															
Infections et infestations	Bronchite	Fréquent															
	Sinusite	Fréquent															
	Rhinite	Fréquent															
Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent															
Affections de l'oreille	Vertiges	Fréquent															

et du labyrinthe		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Très fréquent
	Extravasation	Peu fréquent

Description d'effets indésirables particuliers

*Réactions liées à la perfusion (RLP)*

Les symptômes des RLP comprennent, sans toutefois s'y limiter : arthralgie ou douleurs (y compris les douleurs dorsales, cervicales ou musculo-squelettiques), bouffées vasomotrices (y compris un érythème de la face ou une sensation de chaleur cutanée), nausées, douleurs abdominales, dyspnée ou toux, gêne ou douleurs thoraciques, céphalées, éruption cutanée, frissons, étourdissements, fatigue, accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations, hypotension, hypertension, œdème facial.

Dans les études cliniques, tous les patients ont reçu une prémédication avec un corticoïde, du paracétamol et des antihistaminiques H1 et H2 pour réduire le risque de RLP. Dans l'étude contrôlée par placebo menée en double aveugle, 18,9 % des patients traités par patisiran-LNP ont présenté des RLP, contre 9,1 % des patients traités par le placebo. Chez les patients traités par patisiran-LNP, toutes les RLP étaient d'intensité légère (95,2 %) ou modérée (4,8 %). Parmi les patients traités par patisiran-LNP qui ont connu une RLP, 78,6 % ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions. La fréquence des RLP a diminué avec le temps. Peu de RLP ont entraîné l'interruption de la perfusion. Les RLP ont entraîné l'arrêt définitif de patisiran-LNP chez moins de 1 % des patients lors des études cliniques.

*Œdème périphérique*

Dans l'étude contrôlée par placebo, un œdème périphérique a été signalé chez 29,7 % des patients traités par patisiran-LNP et 22,1 % des patients traités par le placebo. Tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Chez les patients traités par patisiran-LNP, la fréquence des événements a diminué au fil du temps.

*Extravasation*

Une extravasation a été observée dans moins de 0,5 % des perfusions lors des études cliniques. Les signes et symptômes comprenaient une phlébite ou une thrombophlébite, un gonflement au site d'injection ou de perfusion, une dermatite (inflammation sous-cutanée), une cellulite, un érythème ou une rougeur au site d'injection, une sensation de brûlure ou une douleur au site d'injection.

#### Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-médicament dirigés contre patisiran-LNP a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps spécifiques du PEG<sub>2000</sub>-C-DMG, un composant lipidique exposé à la surface de patisiran-LNP. Dans les études cliniques contrôlées par placebo et menées en ouvert, 7 des 194 patients (3,6 %) atteints d'amylose hATTR ont développé des anticorps anti-médicament pendant le traitement par patisiran-LNP. Un autre patient avait des anticorps anti-médicament préexistants. Les titres d'anticorps anti-médicament étaient faibles et transitoires, sans aucun signe d'effets sur l'efficacité clinique, le profil de sécurité ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique de patisiran-LNP.

Naam van het product	Patisiran-LNP 2 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
Actieve substantie	Patisirannatrium
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Patisiran-LNP is geïndiceerd voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) bij volwassen patiënten met polyneuropathie stadium 1 of stadium 2.</p> <p>De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die bekend is met de behandeling van amyloïdose.</p> <p><u>Dosering</u></p> <p>De aanbevolen dosis patisiran-LNP is 300 microgram per kg lichaamsgewicht, om de 3 weken via intraveneuze (i.v.) infusie toegediend.</p> <p>De dosering is gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht. Voor patiënten met een gewicht <math>\geq 100</math> kg is de aanbevolen maximale dosis 30 mg.</p> <p>Het is aan te raden om patiënten die met patisiran-LNP worden behandeld een vitamine A-supplement van ongeveer 2.500 IE vitamine A per dag te geven.</p> <p><u>Vereiste premedicatie</u></p> <p>Aan alle patiënten dient ter vermindering van het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) voorafgaand aan de toediening van patisiran-LNP premedicatie te worden gegeven. Op de dag van de infusie van patisiran-LNP dient minstens 60 minuten voorafgaand aan de start van de infusie elk van de volgende geneesmiddelen te worden gegeven:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intraveneus toegediend corticosteroid (dexamethason 10 mg of equivalent)</li> <li>• oraal toegediende paracetamol (500 mg)</li> <li>• intraveneus toegediende H1-antagonist (difenhydramine 50 mg of equivalent)</li> <li>• intraveneus toegediende H2-antagonist (ranitidine 50 mg of equivalent)</li> </ul> <p>Voor premedicatiemiddelen die niet beschikbaar zijn voor intraveneuze toediening of die niet intraveneus worden verdragen, kunnen equivalente middelen oraal worden toegediend.</p> <p>Indien klinisch geïndiceerd, mag het corticosteroid geleidelijk worden afgebouwd in stappen die niet groter zijn dan 2,5 mg tot een minimale dosis van 5 mg (i.v.) dexamethason of equivalent. De patiënt moet steeds ten minste 3 opeenvolgende i.v. infusies met patisiran-LNP krijgen zonder IRR's voordat de corticosteroidpremedicatie wordt verlaagd.</p> <p>Zo nodig kunnen er ter vermindering van het risico op IRR's extra doses of een hogere dosis van één of meer van de premedicatiemiddelen worden toegediend.</p> <p><u>Gemiste dosis</u></p> <p>Als een dosis is overgeslagen, moet patisiran-LNP zo snel mogelijk worden toegediend.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als patisiran-LNP binnen 3 dagen na de overgeslagen dosis wordt toegediend, moet de dosering volgens het oorspronkelijke schema van de patiënt worden voortgezet.</li> <li>• Als patisiran-LNP meer dan 3 dagen na de overgeslagen dosis wordt toegediend, moet de dosering daarna om de 3 weken worden voortgezet.</li> </ul>

<p>Voorwaarden, vertragingen en verdere regels waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inlusiecriteria</li> </ul> <p>Patiënten komen niet in aanmerking voor deelname aan dit programma als aan de volgende criteria wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) met polyneuropathie stadium 1 of stadium 2</li> <li>- een patiënt komt niet in aanmerking voor, of weigert deel te nemen aan, een lopende interventionele klinische studie naar hATTR-amyloïdose</li> <li>- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclusiecriteria</li> </ul> <p>Patiënten komen niet in aanmerking voor deelname aan dit programma als aan een of meer van de volgende criteria wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- een patiënt die momenteel deelneemt aan een lopende interventionele klinische studie naar hATTR-amyloïdose</li> <li>- een patiënt die niet in staat is om de vereiste premedicatiemiddelen te gebruiken</li> <li>- eerdere reactie op een liposomaal product of een bekende overgevoeligheid voor oligonucleotiden of een of meer bestanddelen van patisiran-LNP</li> <li>- zwangere vrouwen</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandeling van het verzoek</li> </ul> <p>De behandelend arts informeert de patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt over het ontbreken van een alternatieve behandeling voor het ziektebeeld, de modaliteiten om patisiran-LNP beschikbaar te stellen en het voordeel en het risico van deze nieuwe behandeling. De behandelend arts vult een artsenverklaring en een formulier voor patiëntentoeegang in en stuurt deze door naar <a href="mailto:EAP@alnylam.com">EAP@alnylam.com</a>.</p> <p>Alnylam zal de aanvraag beoordelen om de geschiktheid van de patient te bepalen binnen 3 werkdagen beoordelen en zal het autorisatieformulier van de verantwoordelijke arts opvragen om de patiënt in het programma op te nemen. De verantwoordelijke van het programma stelt patisiran-LNP alleen ter beschikking van de behandelend arts als het advies van de verantwoordelijke arts positief is.</p> <p>De verantwoordelijke arts moet zijn goedkeuring tijdig verstrekken, bij voorkeur binnen 3 werkdagen na ontvangst van het schriftelijke verzoek van de behandelende arts.</p>
<p>Looptijd van het programma</p>	<p>Patisiran-LNP zal gratis worden verstrekt door Alnylam Netherlands B.V. op basis van de individuele patiënt, in overeenstemming met de criteria die worden vermeld in dit programma vanaf het opzetten van het medische noodprogramma totdat het product in de handel verkrijgbaar is in België voor de voorziene indicatie of totdat, naar de klinische mening van de behandelend arts, de patiënt niet langer baat heeft bij voortzetting van de behandeling, naargelang wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Wanneer patisiran-LNP in de handel verkrijgbaar is in België, zal Alnylam Netherlands B.V. ervoor zorgen dat alle patiënten die aan dit programma deelnemen toegang krijgen tot de behandeling.</p>

Distributievooraarden	<p><i>Hoe krijgen patiënten toegang tot dit geneesmiddel?</i></p> <p>Nadat de patiënt schriftelijke geïnformeerde toestemming heeft gegeven en voordat hij/zij de eerste dosis patisiran-LNP krijgt in het kader van dit programma, zal de behandelend arts tests uitvoeren om te bepalen of hij/zij in aanmerking komt voor het programma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De algemene gezondheidstoestand zal worden doorgenomen, inclusief medische voorgeschiedenis en huidige geneesmiddelen.</li> <li>• Als de patiënt een vrouw is die zwanger kan worden, zal er een zwangerschapstest worden uitgevoerd.</li> <li>• Er zal bij de patiënt een bloedstaal worden afgenomen voor veiligheidstests en andere tests in verband met de ziekte.</li> <li>• Het gewicht van de patiënt zal worden gemeten om te bepalen hoeveel patisiran-LNP dient te worden gegeven.</li> <li>• Naast het hierboven vermelde kan de behandelend arts beoordelingen volgens de standaardzorg uitvoeren, zoals een lichamelijk onderzoek, vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur en ademhalingsfrequentie) en andere vragenlijsten.</li> </ul> <p>Zodra de aanvraag is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal de behandelend arts worden geïnformeerd dat de patiënt is goedgekeurd en hij / zij zal de bestelling van de patisiran-LNP aan Alnylam bevestigen. Het medicijn zal binnen 7 dagen worden afgeleverd bij de ziekenhuisapotheek. De arts is verantwoordelijk voor de toediening van de premedicatie en patisiran-LNP aan de patiënt in een ziekenhuis / klinische omgeving.</p>
Verantwoordelijke van het programma	<p>Alnylam Netherlands B.V. Strawinskylaan 3051, 1077ZX Amsterdam, Nederland <i>Contactpersoon voor Alnylam:</i> Sébastien Tilleux, Medical Lead Benelux Rue du Bourrelieer 33, 7050 Masnuy Saint Jean, België Tel.: 0032 471 98 29 73 E-mail. stilleux@alnylam.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo spoedig mogelijk nadat de patiënt is gestopt met het medische noodprogramma worden geretourneerd aan Alnylam of worden vernietigd in een geschikte voorziening. De medicatie die is geleverd op grond van een verzoek voor een individuele patiënt in het kader van een medische noodprogramma kan uitsluitend voor die bepaalde patiënt worden gebruikt.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen	<p>De bijwerkingen ondervonden door de patiënten opgenomen in het programma zullen door de behandelende arts gerapporteerd worden aan:</p> <p>MEDPACE CLINICAL SAFETY EUROPE Vintners Place, 68 Upper Thames Street Londen, EC4V 3BJ Verenigd Koninkrijk Tel : +49 89 89 55 718 44 (p) Fax : +49 89 89 55 718 104 (f) Email : Medpace-safetynotification@medpace.com</p> <p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u></p>

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met Patisiran-LNP zijn perifeer oedeem (29,7%) en infusiegerelateerde reacties (18,9%). De enige bijwerking die resulteerde in beëindiging van de behandeling met patisiran-LNP was een infusiegerelateerde reactie (0,7%).

#### Tabeloverzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen worden in de vorm van MedDRA-voorkeurstermen binnen de systeem/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA volgens frequentie gepresenteerd. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van de bijwerkingen wordt uitgedrukt in de volgende categorieën:

- Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

**Tabel 1: Bijwerkingen van 300 microgram per kg patisiran-LNP**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis	Vaak
	Sinusitis	Vaak
	Rinitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Vaak
	Spierspasmen	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Zeer vaak
	Extravasatie	Soms

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

##### *Infusiegerelateerde reacties*

Symptomen van IRR's omvatten, maar zijn niet beperkt tot: artralgie of pijn (waaronder rug-, nek- of musculoskeletale pijn), blozen (inclusief erytheem van het gezicht of warme huid), misselijkheid, buikpijn, dyspneu of hoest, ongemak op de borst of pijn op de borst, hoofdpijn, huiduitslag, rillingen, duizeligheid, vermoeidheid, verhoogde hartslag of hartkloppingen, hypotensie, hypertensie, gezichtsoedeem.

In klinische onderzoeken kregen alle patiënten premedicatie met een corticosteroïd, paracetamol en H1- en H2-blokkers om het risico op IRR's te verlagen. In de dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie had 18,9% van de met patisiran-LNP behandelde patiënten IRR's tegenover 9,1% van de met placebo behandelde patiënten. Bij de met patisiran-LNP behandelde patiënten was de ernst van alle IRR's

licht (95,2%) dan wel matig (4,8%). Onder de patisiran-LNP-behandelde patiënten die een IRR hadden, deed de eerste IRR zich bij 78,6% binnen de eerste 2 infusies voor. De frequentie van IRR's nam af met de tijd. Weinig IRR's leidden tot onderbreking van de infusie. Bij <1% van de patiënten in klinische onderzoeken werd de toediening van patisiran-LNP wegens IRR's permanent stopgezet.

*Perifeer oedeem*

In het placebogecontroleerd onderzoek werd bij 29,7% van de patisiran-LNP-behandelde patiënten en bij 22,1% van de placebo-behandelde patiënten perifeer oedeem geconstateerd. Alle gevallen waren licht of matig in ernst en hebben niet geleid tot stopzetting van de behandeling. Bij patisiran-LNP-behandelde patiënten deden de gevallen zich met de tijd minder vaak voor.

*Extravasatie*

Extravasatie is bij <0,5% van de infusies in klinische onderzoeken waargenomen. Tekenen en symptomen waren onder meer flebitis of tromboflebitis, zwelling op de infusie- of injectieplaats, dermatitis (subcutane ontsteking), cellulitis, erytheem of roodheid op de injectieplaats, brandend gevoel of pijn op de injectieplaats.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen patisiran-LNP zijn onderzocht door antilichamen te meten die specifiek zijn voor PEG<sub>2000</sub>-C-DMG, een lipidecomponent die op het oppervlak van patisiran-LNP blootgesteld wordt. In de placebo-gecontroleerde en klinische open-label onderzoeken ontwikkelde 7 van de 194 (3,6%) patiënten met hATTR amyloïdose antilichamen tegen patisiran-LNP tijdens de behandeling. Een andere patiënt had al bestaande antilichamen tegen geneesmiddelen. Antilichaamtiter tegen geneesmiddelen waren laag en voorbijgaand zonder aanwijzingen voor een effect op klinische werkzaamheid, het veiligheidsprofiel of de farmacokinetische of farmacodynamische profielen van patisiran-LNP.