

## Summarized Information\_English

<b>Product Name</b>	Tofersen solution for injection by lumbar puncture
<b>Active substance</b>	Tofersen
<b>Indication and conditions of use</b>	<p>The Compassionate Use Program will provide tofersen to patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Associated with a Mutation in the Superoxide Dismutase 1 (SOD1) Gene</p> <p>In this program, patients with ALS associated with a mutation in the SOD1 gene will receive tofersen at 100 mg.</p> <p>The loading regimen (doses 1 to 3) of tofersen will be administered on days 0, 14, and 28.</p> <p>The maintenance doses (doses 4 onwards) of tofersen will be administered approximately every 28 days (or 4 weeks), with a minimum inter-dose interval of 21 days.</p>
<b>Conditions, delays and further rules for participation of patients</b>	<p><b>Eligibility Criteria</b></p> <p>As mandatory inclusion criteria per local Health Authority:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The patient is not eligible for an enrolling clinical trial with tofersen and/or an enrolling clinical trial in the envisaged indication of this program.</li> <li>- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> </ul> <p><b>1) Inclusion Criteria</b> Participants must meet all of the following clinical criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ability to understand the purpose and risks of the program and provide signed and dated informed consent and authorization to use protected health information (PHI) in accordance with national and local privacy regulations. In the case that a participant is legally incapable of providing</li> </ol>

	<p>informed consent, the participant’s legally authorized representative will be able to provide the informed consent.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Aged <math>\geq 18</math> years at the time of informed consent.</li> <li>3. Weakness attributable to ALS and associated with a mutation in the superoxide dismutase 1 (<i>SOD1</i>) gene (<i>SOD1</i>-ALS).</li> <li>4. Medically able to undergo the program procedures, as determined by the Treating healthcare provider (HCP).</li> <li>5. Patients of childbearing (defined as any female physiologically capable of becoming pregnant) potential must agree to practice effective contraception during the program and be willing and able to continue contraception for 5 months after their last treatment dose in the EAP.</li> </ol> <p>For re-supply of program treatment for those participants in the EAP, the following inclusion criteria apply:</p> <p>In the opinion of the Treating HCP, the potential benefit of continued program participation justifies the potential risks or burdens.</p> <p><b>2) Exclusion Criteria</b></p> <p>Patients meeting any of the following criteria are not eligible for the program:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Any comorbidities or conditions that, in the opinion of the Treating HCP, would unacceptably increase the risk of participation, including contraindications to lumbar punctures (LPs).</li> <li>2. Anticipated need, in the opinion of the Treating HCP, for administration of any antiplatelet or anticoagulant medication that cannot be safely put on hold before and/or after an LP procedure according to local or institutional guidelines and/or Treating HCP determination.</li> <li>3. Previous or current participation in a presently active clinical trial of tofersen.</li> <li>4. Use of an investigational medicinal product (IMP) for ALS within 5 half-lives of the IMP before the first dose of tofersen.</li> </ol>
--	---

	<p>5. Patient's primary place of residence is outside of the country of treatment.</p> <p><b>3) Eligibility Criteria for Re-supply of Program Treatment</b></p> <p><b>3.1 Inclusion Criteria</b> In the opinion of the Treating HCP, the potential benefit of continued program participation justifies the potential risks or burdens.</p> <p><b>3.2 Exclusion Criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Any comorbidities or conditions that, in the opinion of the Treating HCP, would unacceptably increase the risk of participation, including contraindications to LPs.</li> <li>2. Anticipated need, in the opinion of the Treating HCP, for administration of any antiplatelet or anticoagulant medication that cannot be safely held before and/or after an LP procedure according to local or institutional guidelines and/or Treating HCP determination.</li> <li>3. Previous or current participation in a presently active clinical trial of tofersen.</li> <li>4. Participation in a study of IMP for ALS.</li> </ol> <p><b>Handling of the Request:</b> 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 tofersen available and the benefit and the risk of this new treatment. The treating physician completes and submits a Patient Access Form to <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a>.</p> <p>Tofersen will only be made available to the treating physician if the advice of the Responsible Physician is positive.</p> <p>The Responsible Physician should provide his approval in a timely manner, preferably within 5 working days of receiving the written request from the treating physician.</p> <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 tofersen to Biogen's designee, Clinigen Group, who are managing the administrative aspects of the CUP.</p>
--	--

<p><b>Duration of the program</b></p>	<p>The tofersen program is designed to provide free of charge access. The program will close to new patients when an alternative access mechanism for tofersen becomes available, or if Biogen discontinues the program. At the moment the program ends patients who are included in the program should switch to the commercially available medicinal product. If the medicinal product is not commercially available in Belgium in the indication of the program the applicant will continue to provide the medicinal product following the modalities of the closed program.</p>
<p><b>Conditions of distribution</b></p>	<p>As soon as the request is approved by the Responsible Physician, the treating physician will be informed that the patient is approved and they will confirm the ordering of tofersen to Biogen through their partner, Clinigen, who will manage the distribution of tofersen to site. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 7 days. The treating physician will be responsible for the administration/dispensing of tofersen to the patient in a hospital/clinical setting.</p>
<p><b>Responsible of the program</b></p>	<p>Biogen 225 Binney Street Cambridge, MA 02142, USA</p> <p>Responsible Physician Name: Dr. Erik Present Address: Ottergemsesteenweg-Zuid 808 box 381, 9000 Ghent, Belgium Tel: +32 486/78.47.56 Email: <a href="mailto:epresent@kintiga.com">epresent@kintiga.com</a></p> <p>For questions related to the drug supply: Clinigen Group Customer Services Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a>.</p>
<p><b>Modalities for the disposal</b></p>	<p>The Treating HCP and other staff at participating program centers should document the receipt, dispensing, and destruction or return of all tofersen supplies.</p> <p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate use program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate use program can only be used for that particular patient.</p>
<p><b>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</b></p>	<p>Any SAE that occurs between the time that the participant has signed the ICF and the participant's final clinic visit (including the safety follow-up visit) must be reported to Biogen (or designee) [<a href="mailto:drugsafety.belux@biogen.com">drugsafety.belux@biogen.com</a>] within 24 hours of the program site staff becoming aware of the event as applicable and as per local</p>

	<p>regulation. After the final clinic visit, an SAE should be reported only if the Treating HCP considers it related to program treatment.</p> <p>A report must be submitted to Biogen regardless of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Whether or not the participant has undergone program-related procedures.</li> <li>• Whether or not the participant has received program treatment.</li> <li>• The severity of the event.</li> <li>• The relationship of the event to program treatment (if before the final clinic visit).</li> </ul> <p>To report initial or follow-up information on an SAE, email a completed AE and Overdose Reporting Form.</p> <p>There may be side effects of tofersen that are currently unknown or that are unpredictable. Not all of the side effects of tofersen are known. The effects of tofersen when combined with other medicines or substances, such as alcohol, may not be fully known. A combination of medicines and alcohol, or other substances, might result in serious or even life-threatening reactions. Therefore, you should always discuss the use of any medicine (over-the-counter, prescription, herbal, and recreational drugs), or substances, such as alcohol, with your Treating HCP before taking tofersen and while you are in this program.</p> <p>Side effects can go away shortly after you stop taking the program medicine, but some side effects could be long-lasting, permanent, serious, life-threatening, or even cause death. Everyone in this program will be watched carefully for any side effects, and tofersen may be stopped if it is intolerable or if concerning side effects develop. You should talk to your Treating HCP about any side effects you have while in the program.</p> <p>If information becomes available that might change your decision to be in this program, you will be told immediately. You can always decide whether or not to continue being in this program. As new risks are identified, you will also be told of these risks. At times, you may be asked to sign a new consent form that shows that you have been made aware of the new risks and agree to continue taking part in this program.</p> <p>Tofersen 100mg has been given intrathecally (an injection in the space around the spinal cord) in a placebo controlled human study (Study 233AS101, a 3 part study with part A, B and C completed) and in an open-label human study (Study 233AS102, ongoing).</p> <p>As of January 2022, 104 participants received tofersen 100mg in Study 233AS101 Part C or 233AS102. Most participants taking tofersen experienced at least one adverse event. Most events did not cause participants to stop taking tofersen. The most common adverse events</p>
--	---

	<p>reported in &gt;20% of participants in the studies combined were headache, procedural pain, fall, back pain, pain in arm or leg, joint pain, increased protein in the fluid surrounding the brain and the spinal cord, feeling tired, and post-lumbar puncture syndrome (headache that may change with position which may be accompanied by nausea). The most common SAEs reported in <math>\geq 2\%</math> of participants in the studies combined were respiratory failure, pneumonia aspiration (lung infection that develops after you inhale food, liquid, vomit or other contents into the lungs), pulmonary embolism (blood clot blocking the vessels in the lungs), acute respiratory failure and difficulty swallowing food or drinks.</p>
--	--

## Informations résumées\_Français

<b>Nom du médicament</b>	Tofersen Solution pour injection intrathécale (bolus)
<b>Nom de la substance active</b>	Tofersen
<b>Indication et conditions d'utilisation</b>	<p>Le programme d'usage compassionnel fournira tofersen aux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD1).</p> <p>Dans ce programme, les patients atteints de SLA associée à une mutation du gène SOD1 recevront 100 mg de tofersen à chaque administration.</p> <p>Le schéma d'administration se compose de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 doses de charge (doses 1 à 3) de tofersen administrées aux jours 0, 14 et 28.</li> <li>- Les doses d'entretien (à partir de la dose 4) de tofersen administrées environ tous les 28 jours (ou 4 semaines), avec un intervalle minimum de 21 jours entre les doses.</li> </ul>
<b>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</b>	<p><b>Critères d'éligibilité</b></p> <p>Critères d'inclusion obligatoires définis par l'autorité de santé locale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le patient n'est pas éligible pour participer à un essai clinique en cours avec Tofersen et/ou dans l'indication envisagée dans ce programme.</li> <li>- Le patient ne peut être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et remboursés, conformément aux directives cliniques, pour raison d'efficacité et/ou de sécurité.</li> </ul> <p><b>1) Critères d'inclusion</b></p> <p>Les participants doivent répondre à tous les critères cliniques suivants:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Capacité à comprendre le but et les risques du programme et à fournir un consentement éclairé signé et daté et une autorisation d'utiliser des informations de santé protégées (ISP) conformément aux réglementations nationales et locales en matière de confidentialité. Dans le cas où un participant est légalement incapable de fournir un consentement éclairé, le représentant légal du participant sera en mesure de fournir le consentement éclairé.</li> <li>2. Âge <math>\geq 18</math> ans au moment du consentement éclairé.</li> </ol>

3. Faiblesse attribuable à la SLA et associée à une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (*SOD1*) (*SOD1*-ALS).
4. Médicalement apte à subir les procédures du programme, telles que déterminées par le médecin traitant.
5. Les patientes en âge de procréer (défini comme toute femme physiologiquement capable de tomber enceinte) doivent accepter de pratiquer une contraception efficace pendant le programme et être disposées et capables de poursuivre la contraception pendant 5 mois après leur dernière dose de traitement dans le Programme d'usage compassionnel (CUP).

Pour le réapprovisionnement du programme de traitement pour les participants au CUP, les critères d'inclusion suivants s'appliquent:

De l'avis du médecin traitant, le bénéfice potentiel de la participation au programme justifie les risques ou charges potentiels.

## **2) Critères d'exclusion**

Les patients répondant à l'un des critères suivants ne sont pas admissibles au programme:

1. Toute comorbidité ou condition qui, de l'avis du médecin traitant, augmenterait de manière inacceptable le risque lié à la participation, y compris les contre-indications aux ponctions lombaires (PL).
2. Besoin anticipé, de l'avis du médecin traitant, de l'administration de tout médicament antiplaquettaire ou anticoagulant qui ne peut pas être suspendu en toute sécurité avant et/ou après une procédure de PL conformément aux directives locales ou institutionnelles et/ou à la détermination du médecin traitant.
3. Participation antérieure ou actuelle à un essai clinique actuellement en cours avec le tofersen.
4. Utilisation d'un médicament expérimental (ME) pour la SLA dans les 5 demi-vies du ME avant la première dose de tofersen.
5. Le lieu de résidence principal du patient est en dehors du pays de traitement.

## **3) Critères d'éligibilité pour le réapprovisionnement**

### **3.1 Critères d'inclusion**

	<p>De l'avis du HCP traitant, le bénéfice potentiel de la poursuite de la participation au programme justifie le risque ou le fardeau de traitement potentiel.</p> <p>Critères d'exclusion:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Toute comorbidité ou condition qui, de l'avis du médecin traitant, augmenterait de manière inacceptable le risque lié à la participation, y compris les contre-indications aux PL.</li> <li>2. Besoin anticipé, de l'avis du médecin traitant, de l'administration de tout médicament antiplaquettaire ou anticoagulant qui ne peut pas être maintenu en toute sécurité avant et/ou après une procédure de PL conformément aux directives locales ou institutionnelles et/ou à la détermination du médecin traitant.</li> <li>3. Participation antérieure ou actuelle à un essai clinique actuellement en cours avec le tofersen.</li> <li>4. Participation à une étude de ME pour la SLA.</li> </ol> <p><b>Traitement de la demande:</b></p> <p>Le médecin traitant informe le/la patient(e) ou son représentant légal de l'absence d'alternative thérapeutique pour traiter la pathologie, des modalités de mise à disposition de tofersen et des bénéfices/risques de ce nouveau traitement. Le médecin traitant complète et envoie un formulaire d'accès du/de la patient(e) à <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a>. Tofersen ne sera mis à la disposition du médecin traitant que si l'avis du médecin responsable est positif.</p> <p>Le médecin responsable doit donner son approbation dans les plus brefs délais, de préférence dans les 5 jours ouvrables après réception de la demande du médecin traitant.</p> <p>Dès que la demande est approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le patient est approuvé, et il confirmera la commande de tofersen au représentant de Biogen, Clinigen Group, qui gère les aspects administratifs du CUP.</p>
<p><b>Durée</b></p>	<p>Le programme tofersen est développé pour fournir un accès gratuit. Le programme sera fermé aux nouveaux patients et aux patients actifs lorsqu'un autre mécanisme d'accès au tofersen sera disponible, ou si Biogen interrompt le programme. Au moment de la fin du programme, les patients inclus dans le programme doivent passer au médicament disponible sur le marché. Si le médicament n'est pas disponible sur le marché belge dans l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir le médicament selon les modalités du programme fermé.</p>

<p><b>Conditions de distribution</b></p>	<p>Dès que la demande est approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le/la patient(e) est approuvé(e) et il confirmera la commande de tofersen à Biogen par l'intermédiaire de son partenaire, Clinigen, qui gèrera la distribution de tofersen au site. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 jours. Le médecin traitant sera responsable de l'administration / la distribution de tofersen au patient ou à la patiente en milieu hospitalier/clinique.</p>
<p><b>Responsable</b></p>	<p>Biogen 225 Binney Street Cambridge, MA 02142, États-Unis</p> <p>Médecin responsable Nom: Dr. Erik Present Adresse : Ottergemsesteenweg-Zuid 808 box 381, 9000 Ghent, Belgique Tél.: +32 486/78.47.56 E-mail: <a href="mailto:epresent@kintiga.com">epresent@kintiga.com</a></p> <p>Pour des questions liées à l'approvisionnement en médicament: Services clients Clinigen Group Tél.: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a>.</p>
<p><b>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</b></p>	<p>Le médecin traitant et les autres membres du personnel des centres participants au programme doivent documenter la réception, la distribution et la destruction ou le retour de toutes les doses fournies de tofersen.</p> <p>Tout médicament non utilisé doit être détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du programme d'usage compassionnel par le patient. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel ne peut être utilisé que pour ce patient en particulier.</p>
<p><b>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</b></p>	<p>Tout effet indésirable grave (EIG) qui se produit entre le moment où le participant a signé le FCE et la visite clinique finale du participant (y compris la visite de suivi de sécurité) doit être signalé à Biogen (ou à son représentant) [<a href="mailto:drugsafety.belux@biogen.com">drugsafety.belux@biogen.com</a>] dans un délai de 24 heures du personnel du programme sur le site prenant connaissance de l'événement, le cas échéant et conformément à la réglementation locale. Après la visite clinique finale, un effet indésirable grave ne doit être signalé que si le médecin traitant considère qu'il est lié au traitement du programme.</p> <p>Un rapport doit être soumis à Biogen indépendamment des éléments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si le participant a ou non subi des procédures liées au programme.</li> <li>• Si le participant a reçu ou non le traitement du programme.</li> <li>• La gravité de l'événement.</li> <li>• La relation entre l'événement et le traitement du programme (si avant la dernière visite clinique).</li> </ul>

Pour signaler les informations initiales ou de suivi sur un EIG, envoyez par courrier électronique un formulaire de déclaration d'EI et de surdosage dûment rempli.

Il peut y avoir des effets secondaires de tofersen qui sont actuellement inconnus ou qui sont imprévisibles. Tous les effets secondaires de tofersen ne sont pas connus. Les effets du tofersen lorsqu'il est associé à d'autres médicaments ou substances, tels que l'alcool, ne sont pas entièrement connus. Une combinaison de médicaments et d'alcool, ou d'autres substances, peut entraîner des réactions graves, voire mortelles. Par conséquent, vous devez toujours discuter de l'utilisation de tout médicament (médicaments en vente libre, sur ordonnance, à base de plantes et à usage récréatif) ou de substances, telles que l'alcool, avec votre médecin traitant avant de prendre tofersen et pendant que vous êtes dans ce programme.

Les effets secondaires peuvent disparaître peu de temps après que vous ayez arrêté de prendre le médicament du programme, mais certains effets secondaires peuvent être de longue durée, permanents, graves, mettre la vie en danger ou même entraîner la mort. Chaque personne de ce programme sera surveillée attentivement pour tout effet secondaire, et tofersen peut être arrêté s'il est mal toléré ou si des effets secondaires préoccupants se développent. Vous devriez parler à votre médecin traitant des effets secondaires potentiels que vous pourriez avoir pendant le programme.

Si des informations deviennent disponibles qui pourraient influencer votre décision de participer à ce programme, vous en serez informé(e) immédiatement. Vous pouvez toujours décider de continuer ou non à participer à ce programme. Au fur et à mesure que de nouveaux risques sont identifiés, vous serez également informé(e) de ces risques. Parfois, il peut vous être demandé de signer un nouveau formulaire de consentement qui montre que vous avez été informé(e) des nouveaux risques et que vous acceptez de continuer à participer à ce programme.

Le tofersen 100 mg a été administré par voie intrathécale (une injection dans l'espace autour de la moelle épinière) dans une étude humaine contrôlée contre placebo (étude 233AS101, une étude en 3 parties avec les parties A, B et C, terminée) et dans une étude humaine ouverte (étude 233AS102, en cours).

En janvier 2022, 104 participants ont reçu 100 mg de tofersen dans les études cliniques 233AS101 partie C ou 233AS102. La plupart des participants recevant du tofersen ont ressenti au moins un effet indésirable. La plupart des effets indésirables n'ont pas amené les participants à arrêter de recevoir du tofersen.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez >20 % des participants aux essais cliniques (combinés) étaient les maux de tête, les douleurs procédurales, les chutes, les maux de dos, les douleurs aux bras ou aux jambes, les douleurs articulaires, l'augmentation des protéines du liquide céphalo-rachidien (liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière), fatigue, et syndrome post-ponction lombaire (maux de tête pouvant évoluer avec la posture et pouvant s'accompagner de nausées). Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés chez  $\geq 2\%$  des participants aux essais cliniques (combinés) étaient l'insuffisance respiratoire, la pneumonie par aspiration (infection

pulmonaire qui survient après l'inhalation d'aliments, de liquides, de vomissures ou d'autres contenus dans les poumons), l'embolie pulmonaire (caillot sanguin bloquant les vaisseaux sanguins dans les poumons), l'insuffisance respiratoire aiguë et les difficultés à avaler.

## Samengevate informatie\_Nederlands

<b>Naam geneesmiddel</b>	Tofersen oplossing voor IT bolus
<b>Naam actieve substantie</b>	Tofersen
<b>Indicatie en gebruiksvoorwaarden</b>	<p>Het Compassionate Use Programma zal tofersen ter beschikking stellen van patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS) geassocieerd met een mutatie in een gen dat superoxide dismutase 1 (SOD1) wordt genoemd.</p> <p>In dit programma ontvangen patiënten met ALS geassocieerd met een mutatie in het SOD1-gen tofersen aan 100 mg.</p> <p>De oplaaddoses (doses 1 tot 3) van tofersen worden toegediend op dag 0, 14 en 28.</p> <p>De onderhoudsdoses (vanaf dosis 4) van tofersen worden toegediend om de 28 dagen (of 4 weken) ongeveer, met een minimaal interval van 21 dagen tussen de doses.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b>Toelatingscriteria</b></p> <p>Verplichte inclusiecriteria gedefinieerd door de lokale gezondheidsautoriteit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met tofersen en/of een lopende klinische studie in de beoogde indicatie van dit programma.</li> <li>- De patiënt kan niet naar behoren worden behandeld met de goedgekeurde en vergoede alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege redenen betreffende werkzaamheid en/of veiligheid.</li> </ul> <p><b>1) Inclusiecriteria</b></p> <p>Deelnemers dienen aan elk van de volgende klinische criteria te voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In staat zijn om het doel en de risico's van het programma te begrijpen, bereid zijn gedateerde en ondertekende geïnformeerde toestemming te geven en de machtiging om beschermde gezondheidsinformatie te gebruiken in overeenstemming met de nationale en lokale vereisten inzake privacy. In het geval een deelnemer om juridische redenen niet in staat is geïnformeerde toestemming te geven, zal de wettelijke vertegenwoordiger van de deelnemer geïnformeerde toestemming kunnen geven.</li> <li>2. 18 jaar of ouder op het moment van de geïnformeerde toestemming.</li> </ol>

3. Zwakte die toe te wijzen is aan ALS en geassocieerd is met een mutatie in een gen dat superoxide dismutase 1 (*SOD1*) (*SOD1*-ALS) wordt genoemd.
4. Medisch in staat zijn de procedures in het programma te ondergaan, zoals bepaald door de Behandelende Arts.
5. Patiënten op vruchtbare leeftijd (gedefinieerd als elke vrouw die fysiologisch in staat is zwanger te worden) moeten ermee akkoord gaan effectieve voorbehoedsmiddelen te gebruiken tijdens het programma en bereid en in staat zijn om de anticonceptie nog 5 maanden te gebruiken na hun laatste behandelingsdosis in het CUP (Compassionate Use programma).

Voor een herhaalde verstrekking van de in het programma voorziene behandeling aan de deelnemers van het CUP, gelden de volgende inclusiecriteria:

Volgens de Behandelende Arts rechtvaardigt het potentiële voordeel van een voortgezet programma de potentiële risico's of lasten.

## **2) Exclusiecriteria**

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen komen niet in aanmerking voor het programma:

1. Eventuele comorbiditeiten of aandoeningen die volgens de Behandelende Arts het risico van deelname onaanvaardbaar zouden verhogen, inclusief contra-indicaties voor lumbaalpuncties (LP's).
2. Wanneer de Behandelende Arts van mening is dat verwachte behoefte aan toediening van anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers niet op een veilige manier kan worden uitgesteld vóór en/of na een LP volgens lokale of institutionele richtlijnen en/of vaststelling van de Behandelende Arts.
3. Vorige of huidige deelname aan een momenteel actieve klinische studie met tofersen
4. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel voor ALS binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel vóór de eerste dosis van tofersen.
5. De hoofdverblijfplaats van de patiënt is buiten het land van behandeling.

## **3) Toelatingscriteria voor herhaalde verstrekking van de programmabehandeling**

### **3.1 Inclusiecriteria**

Naar de mening van de behandelende arts rechtvaardigt het potentieel voordeel van voortgezette deelname aan het programma het potentieel risico of de potentiële last.

### 3.2 Exclusiecriteria

1. Eventuele comorbiditeiten of aandoeningen die volgens de Behandelende Arts het risico van deelname onaanvaardbaar zouden verhogen, inclusief contra-indicaties voor lumbaalpuncties (LP's).
2. Wanneer de Behandelende Arts van mening is dat de verwachte behoefte aan toediening van anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers niet veilig kan gebeuren vóór en/of na een LP volgens lokale of institutionele richtlijnen en/of vaststelling van de Behandelende Arts.
3. Vorige of huidige deelname aan een momenteel actieve klinische studie met tofersen
4. Deelname aan een studie met een onderzoeksgeneesmiddel voor ALS.

#### Behandeling van het verzoek:

De behandelende arts brengt de patiënt of wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt op de hoogte van het gebrek aan therapeutisch alternatief om de pathologie te behandelen, van de modaliteiten om tofersen beschikbaar te maken en de voordelen en het risico van deze nieuwe behandeling. De behandelende arts vult een toegangsformulier in van de patiënt en stuurt dit naar [medicineaccess@clinigengroup.com](mailto:medicineaccess@clinigengroup.com).

Tofersen zal pas beschikbaar worden gemaakt voor de behandelende arts als het advies van de Verantwoordelijke Arts positief is.

De Verantwoordelijke Arts moet zijn/haar goedkeuring tijdig verstrekken, bij voorkeur binnen de 5 werkdagen na ontvangst van het schriftelijk verzoek van de behandelende arts.

Zodra het verzoek is goedgekeurd door de Verantwoordelijke Arts, zal de behandelende arts geïnformeerd worden dat de patiënt is goedgekeurd en hij of zij zal de bestelling van tofersen bevestigen aan de hiervoor aangewezen persoon van Biogen via Clinigen, die de administratieve aspecten van het CUP beheren.

<p><b>Looptijd</b></p>	<p>Het tofersen-programma is ontworpen om gratis toegang te bieden. Het programma wordt gesloten voor zowel nieuwe als actieve patiënten wanneer een alternatief toegangsmechanisme voor tofersen beschikbaar is, of als Biogen het programma stopzet.</p> <p>Op het moment dat het programma eindigt, moeten patiënten die in het programma zijn opgenomen, overschakelen op het geneesmiddel dat op de markt beschikbaar is. Indien het geneesmiddel niet beschikbaar is op de Belgische markt in de indicatie van het programma, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken volgens de modaliteiten van het afgesloten programma.</p>
<p><b>Distributievoorwaarden</b></p>	<p>Zodra het verzoek is goedgekeurd door de Verantwoordelijke Arts, zal de behandelende arts geïnformeerd worden dat de patiënt is goedgekeurd en hij of zij zal de bestelling van tofersen bevestigen aan Biogen via Clinigen Group, hun partner, die de distributie van tofersen op de locatie zal beheren. De medicatie wordt binnen de 7 dagen geleverd aan de ziekenhuisapothek. De behandelende arts zal verantwoordelijk zijn voor de toediening/verdeling van tofersen aan de patiënt in een ziekenhuis/klinische omgeving.</p>
<p><b>Verantwoordelijke</b></p>	<p>Biogen  225 Binney Street  Cambridge, MA 02142, USA</p> <p>Verantwoordelijke Arts  Naam: Back-up: Dr. Erik Present  Adres: Ottergemsesteenweg-Zuid 808 box 381, 9000 Ghent, België  Tel: +32 486/78.47.56  E-mail: <a href="mailto:epresent@kintiga.com">epresent@kintiga.com</a></p> <p>Voor vragen met betrekking tot de levering van het geneesmiddel:  Clinigen Group Klantendienst  Tel: +32 2 200 86 79  Fax: +32 2 200 86 80  <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a>.</p>
<p><b>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</b></p>	<p>De Behandelende Arts en ander personeel in de deelnemende programmacentra dienen de ontvangst, verdeling en vernietiging of retour van alle tofersen-leveringen te documenteren.</p> <p>Elk ongebruikt geneesmiddel moet zo snel mogelijk nadat de patiënt het Compassionate Use Programma heeft stopgezet, worden vernietigd in een geschikte afdeling. Het geneesmiddel dat wordt geleverd voor een individueel patiëntenverzoek in de context van een Compassionate Use Programma kan alleen worden gebruikt voor die specifieke patiënt.</p>

**Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen**

Elk SAE (ernstige bijwerking) die zich voordoet tussen de tijd dat de deelnemer het Informatie-en toestemmingsformulier (ICF) heeft getekend en het laatste bezoek van de deelnemer aan het ziekenhuis (inclusief het safety vervolfbezoek) moet gemeld worden aan Biogen (of de hiervoor aangewezen persoon) [drugsafety.belux@biogen.com] binnen de 24 uur nadat het personeel op de locatie van het programma zich bewust wordt van de bijwerking zoals van toepassing volgens de lokale regelgeving. Na het laatste bezoek moet een ernstige bijwerking alleen worden gemeld indien de Behandelende Arts denkt dat het verband houdt met de programmabehandeling.

Ongeacht het volgende moet een rapport worden ingediend bij Biogen:

- Of de deelnemer al dan niet programma gerelateerde procedures heeft ondergaan.
- Of de deelnemer al dan niet een programmabehandeling heeft gekregen.
- De ernst van de bijwerking.
- Het verband van de bijwerking met de programmabehandeling (indien vóór het laatste bezoek aan het ziekenhuis).

E-mail een ingevuld meldformulier voor AE's en overdosissen om initiële of vervolginformatie over een SAE te melden.

Er kunnen ook bijwerkingen van tofersen zijn die momenteel nog niet bekend zijn of die onvoorspelbaar zijn. Niet alle bijwerkingen van tofersen zijn bekend. De effecten van tofersen in combinatie met andere geneesmiddelen en substanties zoals alcohol, zijn mogelijk nog niet volledig bekend. Een combinatie van geneesmiddelen en alcohol of andere substanties kan resulteren in ernstige of zelfs levensbedreigende reacties. Daarom dient u te allen tijde het gebruik van een geneesmiddel (vrij verkrijgbaar, voorgeschreven geneesmiddelen, kruiden en recreatieve drugs), of substanties zoals alcohol, te bespreken met uw Behandelende Arts voordat u tofersen neemt en terwijl u deelneemt aan dit programma.

Bijwerkingen kunnen verdwijnen kort nadat u gestopt bent met het nemen van het onderzoeksgeneesmiddel, maar sommige bijwerkingen kunnen langdurig, permanent, ernstig, levensbedreigend zijn of zelfs de dood veroorzaken. Iedereen in dit programma zal nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. Tofersen kan worden stopgezet als het onverdraagbaar is of indien er zich zorgwekkende bijwerkingen voordoen. U moet met uw Behandelende Arts praten over eventuele bijwerkingen die u vertoont tijdens uw deelname aan dit programma.

Indien er informatie beschikbaar wordt die een invloed kan hebben op uw beslissing over deelname aan dit programma, zal u dat onmiddellijk worden verteld. U kunt altijd beslissen om niet meer door te gaan met dit programma. Zodra er nieuwe risico's bekend worden, zult u ook over deze risico's geïnformeerd worden. Soms kan u worden gevraagd een nieuw toestemmingsformulier te tekenen waarmee u aantoont dat u zich bewust bent

van de nieuwe risico's en waarmee u toestemming geeft om verder deel te nemen aan dit programma.

Tofersen 100mg wordt intrathecaal toegediend (als injectie in de ruimte rond het ruggenmerg) in een placebo gecontroleerde studie bij mensen (Studie 233AS101, een driedelige studie met deel A, B en C, afgerond) en in een open-label studie bij mensen (Studie 233AS102, lopende).

In januari 2022 kregen 104 deelnemers tofersen 100mg in de klinische studies 233AS101 deel C of 233AS102. De meeste deelnemers die tofersen kregen toegediend, ondervonden ten minste één bijwerking. De meeste bijwerkingen hebben er niet toe geleid dat deelnemers stopten met het gebruik van tofersen. De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij >20% van de deelnemers aan de klinische studies (gecombineerd) waren hoofdpijn, pijn omwille van de procedure, vallen, rugpijn, pijn in arm of been, gewrichtspijn, toename van het aantal eiwitten in het hersenvocht (vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omgeeft), vermoeidheid, en post-lumbale punctiesyndroom (hoofdpijn die kan veranderen met houding en gepaard kan gaan met misselijkheid). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij  $\geq 2\%$  van de deelnemers aan de klinische studies (gecombineerd) waren ademhalingsfalen, aspiratiepneumonie (longinfectie die optreedt nadat u voedsel, vloeistof, braaksel of andere inhoud in de longen heeft ingeademd), longembolie (bloedstolsel dat de bloedvaten in de longen blokkeert), acuut ademhalingsfalen en slikproblemen.