

[Summarized Information](#) English

[Informations résumées](#) Français

[Samengevatte informatie](#) Nederlands

Product Name	Lumasiran 189 mg/mL solution for injection													
Active substance	lumasiran													
Indication and conditions of use	<p>Within the compassionate use program, lumasiran is indicated for the treatment of primary hyperoxaluria type 1 (PH1) in patients who have reached at least 37 weeks estimated gestational age (full-term infant) at consent (or assent).</p> <p>Patients will be administered lumasiran as a subcutaneous injection at the dose and regimen based on their weight category as described in the table below. Patients will receive 3 loading doses, once monthly (at Day 1, Month 1, and Month 2) at a dose based on body weight category. At Month 3 and beyond, patients will receive lumasiran either monthly (patients weighing &lt;10 kg) or every 3 months (patients weighing ≥10 kg) at the maintenance dose. For patients who are on a monthly regimen, drug administration must be at least 21 days apart.</p> <p><b>Weight-Based Dosing Regimen</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Body weight</th> <th>Loading dose</th> <th>Maintenance dose (the maintenance dose should begin one month after the last loading dose)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>less than 10 kg</td> <td>6 mg/kg once monthly for 3 months</td> <td>3 mg/kg once monthly</td> </tr> <tr> <td>10 kg to less than 20 kg</td> <td>6 mg/kg once monthly for 3 months</td> <td>6 mg/kg once every 3 months (quarterly)</td> </tr> <tr> <td>20 kg and above</td> <td>3 mg/kg once monthly for 3 months</td> <td>3 mg/kg once every 3 months (quarterly)</td> </tr> </tbody> </table> <p>For all patients under 20 kg, the dose will be based on a weight obtained prior to dosing. Patients with weight increases crossing the threshold for the next weight-based dosing category (&lt;10 kg to ≥10 kg or &lt;20 kg to ≥20 kg) will follow</p>		Body weight	Loading dose	Maintenance dose (the maintenance dose should begin one month after the last loading dose)	less than 10 kg	6 mg/kg once monthly for 3 months	3 mg/kg once monthly	10 kg to less than 20 kg	6 mg/kg once monthly for 3 months	6 mg/kg once every 3 months (quarterly)	20 kg and above	3 mg/kg once monthly for 3 months	3 mg/kg once every 3 months (quarterly)
Body weight	Loading dose	Maintenance dose (the maintenance dose should begin one month after the last loading dose)												
less than 10 kg	6 mg/kg once monthly for 3 months	3 mg/kg once monthly												
10 kg to less than 20 kg	6 mg/kg once monthly for 3 months	6 mg/kg once every 3 months (quarterly)												
20 kg and above	3 mg/kg once monthly for 3 months	3 mg/kg once every 3 months (quarterly)												

	<p>the new dosing regimen for the remainder of the program or until the next dosing category threshold is reached (ie, patients will not switch back to the lower-weight dosing schedule if their body weight subsequently decreases).</p> <p>Patients in maintenance dosing who transition from &lt;10 kg to ≥10 kg will continue to receive monthly doses at 3.0 mg/kg until the next visit that coincides with the schedule of assessment whereby they will follow every-3-months dosing as per Protocol Table 4 until the end of the program.</p> <p>Healthcare professionals at each healthcare facility will be responsible for preparation of lumasiran doses, according to procedures detailed in the Pharmacy Manual. No special procedures for the safe handling of the drug are required. The preferred site of injection is the abdomen. Optional additional sites are the upper arms and thighs.</p>
<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><u>Conditions for Entry into the Compassionate Use Program:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The patient is not eligible for a clinical trial running with lumasiran and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>• The patient cannot be satisfactorily treated with approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> </ul> <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Male or female, at least 37 weeks estimated gestational age (full-term infant) at consent (or assent).</li> <li>2. Clinical diagnosis of PH1</li> <li>3. Patient is able to understand and is willing and able to comply with the program requirements and to provide written informed consent. In the case of patients under the age of legal consent, the legal guardian(s) must provide informed consent and the patient should provide assent per local requirements.</li> </ol> <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Currently enrolled in another investigational device or drug study, or less than 30 days or 5 half-lives, whichever is longer, since ending another investigational device or drug study(s) or receiving other investigational agent(s). Consultation with the Responsible Physician and Alnylam is required if treated with investigational agent(s) prior to consent regardless of the time interval between the last treatment with the investigational agent(s) and the first dose of the drug.</li> <li>2. Previously or currently participating in lumasiran clinical study. Patients who failed screening in a lumasiran clinical study will be eligible for participation in the CUP if all other inclusion / exclusion criteria are met.</li> <li>3. Patients with a history of liver transplant.</li> <li>4. Has other medical conditions or comorbidities which, in the opinion of the Physician, would interfere with program compliance or the patient's safety.</li> <li>5. Known history of allergic reaction to an oligonucleotide or GalNAc.</li> <li>6. History of intolerance to subcutaneous (SC) injection(s).</li> </ol>

Duration of the program	<p>Lumasiran will be provided free of charge by Alnylam on an individual patient basis following the criteria stated in this program, from the set-up of the Compassionate Use Program, until the product is 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>
Conditions of distribution	<p><u>Handling of the Request:</u></p> <p>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 lumasiran 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:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>.</p> <p>The Responsible Physician will review the request within 3 working days to determine the eligibility of the patient. Lumasiran 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/her approval in a timely manner, preferably within 3 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 lumasiran to Alnylam designee, Clinigen Group, who are managing the administrative aspects of the CUP. The medication will typically be delivered to the hospital pharmacy within 7 days. The physician will be responsible for the administration of lumasiran to the patient in a hospital/clinical setting.</p>
Responsible of the program	<p>Alnylam Netherlands B.V. Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam, The Netherlands</p> <p><i>Medical contact person:</i> Sébastien Tilleux, Medical Lead Benelux Rond Point Robert Schuman 6, Brussels, 1040, Belgium Tel: +32 471 98 29 73 Email: <a href="mailto:stilleux@alnylam.com">stilleux@alnylam.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:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>

Modalities for the disposal	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 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>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Adverse events experienced by patients included in the program will be reported by the requesting physician to: <a href="mailto:drugsafety@clinigengroup.com">drugsafety@clinigengroup.com</a></p> <p>A list of expected adverse reactions is provided below.</p> <p><u>Summary of the safety profile</u></p> <p>The most common adverse reaction reported was injection site reaction (32%).</p> <p><u>Tabulated list of adverse reactions</u></p> <p>Adverse reactions associated with lumasiran obtained from clinical studies are tabulated below.</p> <p>The adverse reactions are coded to preferred terms (PTs) under the MedDRA system organ class (SOC) and are presented by frequency. The frequency of the adverse reactions is expressed according to the following categories: Very common (<math>\geq 1/10</math>); common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>); uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>); rare (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>); very rare (<math>&lt; 1/10,000</math>).</p> <p><b>Table : Adverse reactions</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>System organ class</th> <th>Adverse reaction</th> <th>Frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gastrointestinal disorders</td> <td>Abdominal pain<sup>a</sup></td> <td>Very common</td> </tr> <tr> <td>General disorders and administration site conditions</td> <td>Injection site reaction<sup>b</sup></td> <td>Very common</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and abdominal discomfort</p> <p><sup>b</sup> Includes injection site reaction, injection site erythema, injection site pain, injection site pruritus, injection site swelling, injection site discomfort, injection site discolouration, injection site mass, injection site induration, injection site rash, injection site bruising, injection site haematoma and injection site exfoliation.</p> <p><u>Description of selected adverse reactions</u></p> <p><i>Injection site reactions</i></p> <p>In placebo-controlled and open-label clinical studies, injection site reactions were reported in 26 of 81 patients (32.1%), occurring in 10% of injections. The most commonly reported symptoms were erythema, pain, pruritus, and swelling. The majority of injection site reactions started on the day of administration, with 7 of the patients having injection site reactions that started 5 or more days after administration (occurred in 1.6% of injections). Injections were generally mild, resolved within two days, and did not result in interruption or discontinuation of treatment.</p> <p><i>Abdominal pain</i></p> <p>In the placebo-controlled study, abdominal pain was reported in 1 of 13 (7.7%) placebo-treated patients and 4 of 26 (15.4%) lumasiran-treated patients. In</p>	System organ class	Adverse reaction	Frequency	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain <sup>a</sup>	Very common	General disorders and administration site conditions	Injection site reaction <sup>b</sup>	Very common
System organ class	Adverse reaction	Frequency								
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain <sup>a</sup>	Very common								
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction <sup>b</sup>	Very common								

	<p>the placebo-controlled and open-label clinical studies, 17 of 81 patients (21.0%) reported abdominal pain, including upper or lower abdominal pain, abdominal discomfort, or abdominal tenderness. Most of the events have been mild, transient and resolved without treatment. None have resulted in discontinuation of treatment.</p> <p><i>Immunogenicity</i></p> <p>In patients with PH1 and healthy volunteers dosed with lumasiran, 6 of 100 (6.0%) individuals tested positive for anti-drug-antibodies (ADA). ADA titres were low and generally transient, with no impact on the efficacy, safety, pharmacokinetic, or pharmacodynamic profiles of the medicinal product.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety profile of lumasiran was similar in paediatric (aged 4 months to 17 years) and adult patients with PH1.</p>
--	--

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Lumasiran 189 mg/mL solution injectable							
Nom de la substance active	lumasiran							
Indication et conditions d'utilisation	<p>Dans le cadre du Programme d'usage compassionnel, le lumasiran est indiqué pour le traitement de l'hyperoxalurie primitive type 1 (PH1) chez les patients qui ont atteint au moins 37 semaines d'âge gestationnel estimé (enfant né à terme) au moment du consentement (ou de l'assentiment).</p> <p>Les patients se verront administrer du lumasiran par injection sous-cutanée selon la dose et le régime correspondant à leur catégorie de poids décrite dans le tableau ci-dessous.</p> <p>Les patients recevront 3 doses de charge, une fois par mois (aux Jour 1, Mois 1 et Mois 2) à une dose basée sur la catégorie de poids corporel. Au Mois 3 et par la suite, les patients recevront du lumasiran chaque mois (patients pesant moins de &lt; 10 kg) ou tous les 3 mois (patients pesant <math>\geq</math> 10 kg) à la dose d'entretien. Pour les patients qui suivent un régime mensuel, l'administration du médicament doit se faire à au moins 21 jours d'intervalle.</p> <p><b>Schéma posologique basé sur le poids</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poids corporel</th> <th>Dose d'attaque</th> <th>Dose d'entretien (la dose d'entretien doit débiter un mois après la dernière dose de charge)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>moins de 10 kg</td> <td>6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois</td> <td>3 mg/kg une fois par mois</td> </tr> </tbody> </table>		Poids corporel	Dose d'attaque	Dose d'entretien (la dose d'entretien doit débiter un mois après la dernière dose de charge)	moins de 10 kg	6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	3 mg/kg une fois par mois
Poids corporel	Dose d'attaque	Dose d'entretien (la dose d'entretien doit débiter un mois après la dernière dose de charge)						
moins de 10 kg	6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	3 mg/kg une fois par mois						

	<table border="1"> <tr> <td>10 kg à moins de 20 kg</td> <td>6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois</td> <td>6 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)</td> </tr> <tr> <td>20 kg et plus</td> <td>3 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois</td> <td>3 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)</td> </tr> </table>	10 kg à moins de 20 kg	6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	6 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)	20 kg et plus	3 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	3 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)	<p>Pour tous les patients de moins de 20 kg, la dose sera basée sur le poids obtenu avant chaque administration. Les patients dont le poids augmente et dépasse le seuil de la catégorie suivante de dosage basée sur le poids (&lt; 10 kg à ≥ 10 kg ou &lt; 20 kg à ≥ 20 kg) suivront le nouveau régime posologique pour le reste du programme ou jusqu'à ce que le seuil de la catégorie de dosage suivante soit atteint (c'est-à-dire que les patients ne retourneront pas au régime de dosage correspondant à la catégorie précédente si leur poids corporel diminue par la suite).</p> <p>Les patients sous dosage d'entretien qui passent de &lt; 10 kg à ≥ 10 kg, continueront à recevoir des doses mensuelles à 3,0 mg/kg jusqu'à la prochaine visite qui coïncide avec le régime d'évaluation selon lequel ils recevront un dosage tous les 3 mois, conformément au Protocole, Tableau 4 jusqu'à la fin du programme.</p> <p>Les professionnels de la santé de chaque établissement de santé seront responsables de la préparation des doses de lumasiran, conformément aux procédures détaillées dans le Manuel des pharmaciens. Aucune procédure spéciale n'est requise pour la manipulation sûre du médicament. Le site d'injection de prédilection est l'abdomen. Les sites d'injection supplémentaires possibles sont le haut des bras et les cuisses.</p>
10 kg à moins de 20 kg	6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	6 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)						
20 kg et plus	3 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	3 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)						
<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p><u>Conditions de participation au Programme d'usage compassionnel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le/la patient(e) n'est admissible à aucun essai clinique avec du lumasiran et/ou essai clinique suivant l'indication prévue de ce programme.</li> <li>• Le/la patient(e) ne peut pas être traité(e) de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et commercialisés, conformément aux directives cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou des questions de sécurité.</li> </ul> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient masculin ou féminin, d'au moins 37 semaines d'âge gestationnel estimé (enfant né à terme) au moment du consentement (ou de l'assentiment).</li> <li>2. Diagnostique clinique de PH1</li> <li>3. Patients en mesure de comprendre les exigences du programme, disposés à et capables de s'y conformer, et fournissant un consentement éclairé écrit. Pour les patient(e)s n'ayant pas atteint l'âge du consentement légal, le(s) tuteur(s) légal(aux) doit(vent) fournir un consentement éclairé et le/la patient(e) doit fournir un assentiment selon les exigences locales.</li> </ol> <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients actuellement inscrits dans une autre étude portant sur un médicament ou dispositif expérimental, ou ayant quitté une autre étude</li> </ol>							

	<p>depuis moins de 30 jours ou 5 demi-vies, selon la période la plus longue, ou recevant un autre (d'autres) agent(s) expérimental(aux). Une consultation avec le médecin responsable et Alnylam est nécessaire en cas de traitement avec un/des agent(s) expérimental(aux) avant le consentement, quel que soit l'intervalle de temps entre le dernier traitement avec le(s) agent(s) expérimental(aux) et la première dose du médicament.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Patients ayant participé ou participant actuellement à une étude clinique avec le lumasiran. Les patients qui ont été considérés non-éligibles lors du screening dans une étude clinique avec le lumasiran seront éligibles pour participer au PUC si tous les autres critères d'inclusion / exclusion sont remplis</li> <li>3. Patients ayant des antécédents de greffe hépatique.</li> <li>4. Patients présentant d'autres affections ou comorbidités qui, de l'avis du médecin, pourraient nuire au respect du programme ou à la sécurité du patient.</li> <li>5. Antécédents connus de réaction allergique à un oligonucléotide ou à la GalNAc.</li> <li>6. Antécédents d'intolérance à une/des injection(s) sous-cutanée(s) (SC).</li> </ol>
Durée	<p>Le lumasiran sera fourni gratuitement par Alnylam au cas par cas, en suivant les critères indiqués dans ce programme, à partir de la mise en place du Programme d'usage compassionnel, jusqu'à ce que le produit soit commercialisé en Belgique dans l'indication envisagée ou jusqu'à ce que, selon l'avis du médecin traitant, la poursuite du traitement n'apporte plus de bienfaits au/à la patient(e), en fonction de ce qui survient en premier.</p>
Conditions de distribution	<p><u>Traitement de la demande :</u></p> <p>Le médecin traitant informe le/la patient(e) ou le représentant légal du/de la patient(e) du manque d'alternative thérapeutique pour traiter la pathologie, des modalités de mise à disposition du lumasiran, et des avantages et risques que présente ce nouveau traitement. Le médecin traitant complète et envoie un Formulaire d'accès du/de la patient(e) à <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>.</p> <p>Le Médecin responsable évaluera la demande dans les 3 jours ouvrables pour déterminer l'éligibilité du/de la patient(e). Le lumasiran ne sera mis à 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 3 jours ouvrables après réception de la demande écrite du médecin traitant.</p> <p>Dès que la demande sera approuvée par le Médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le/la patient(e) est admis(e), et devra confirmer la commande de lumasiran au délégué d'Alnylam, le groupe Clinigen, qui gère les aspects administratifs du PUC. Les médicaments seront généralement livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 jours. Le médecin sera responsable de l'administration du lumasiran au/à la patient(e) dans un hôpital/en milieu clinique .</p>



Responsable	<p>Alnylam Netherlands B.V. 20th floor, Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam, Pays-Bas</p> <p><i>Personne à contacter pour raison médicale :</i> Sébastien Tilleux, Responsable médical Benelux Rond-Point Robert Schuman 6, Bruxelles, 1040, Belgique Tél. : +32 471 98 29 73 E-mail : <a href="mailto:stilleux@alnylam.com">stilleux@alnylam.com</a></p> <p>Pour toute question liée à l'approvisionnement en médicament : Services clients Clinigen Group Tél. : +32 2 200 86 79 Fax : +32 2 200 86 80 <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être renvoyé à Alnylam ou détruit dans un espace approprié dès que possible après la fin de la participation du/de la patient(e) au Programme d'usage compassionnel. Les médicaments fournis à la suite d'une demande pour un/une patient(e) spécifique dans le contexte d'un Programme d'usage compassionnel ne pourront être utilisés que pour ce/cette patient(e) en particulier.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les événements indésirables dont souffrent les patients participant au programme seront signalés par le médecin demandeur à l'adresse : <a href="mailto:drugsafety@clinigengroup.com">drugsafety@clinigengroup.com</a></p> <p>Une liste des réactions indésirables attendues est fournie ci-dessous.</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une réaction au site d'injection (32 %).</p> <p><u>Tableau des réactions indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables associés au lumasiran dans les études cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous.</p> <p>Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon les termes préférentiels (TP) dans la classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC). La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :</p>

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau : Réactions indésirables**

Discipline médicale	Réaction indésirable	Fréquence
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales <sup>a</sup>	Fréquence élevée
Troubles généraux et réactions au niveau de la zone d'administration	Réaction au niveau du site d'injection <sup>b</sup>	Fréquence élevée

<sup>a</sup> Incluent les douleurs abdominales, douleurs localisées dans la partie supérieure de l'abdomen, douleurs localisées dans la partie inférieure de l'abdomen et gênes abdominales

<sup>b</sup> Incluent réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, gêne au site d'injection, décoloration au site d'injection, masse au site d'injection, induration au site d'injection, rash au site d'injection, ecchymoses au site d'injection, hématomes au site d'injection et exfoliation au site d'injection.

#### Description des réactions indésirables sélectionnées

##### *Réactions au niveau du site d'injection*

Lors des études cliniques ouvertes contrôlées par placebo, des réactions au niveau du site d'injection ont été signalées chez 26 patients sur 81 (32.1 %), pour 10 % des injections.- Érythème, douleurs, prurit et gonflements constituaient les symptômes les plus fréquemment signalés. La majorité des réactions au site d'injection a débuté le jour de l'administration, 7 patients ayant développé des réactions au site d'injection au moins 5 jours après l'administration (survenues dans 1,6 % des injections). Les réactions au site d'injection étaient généralement légères, réversibles en deux jours, et n'ont entraîné aucune interruption ou suspension du traitement.

##### *Douleurs abdominales*

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des douleurs abdominales ont été rapportées chez 1 patient sur 13 (7,7 %) sous placebo et 4 patients sur 26 (15,4 %) sous lumasiran. Dans les études contrôlées contre placebo menées en ouvert, 17 patients sur 81 (21,0 %) ont rapporté des douleurs abdominales, dont des douleurs abdominales supérieures ou inférieures, une gêne abdominale ou une sensibilité abdominale. La plupart des cas étaient bénins, passagers et réversibles sans traitement. Aucun n'a nécessité l'interruption du traitement.

##### Immunogénicité

Chez les patients atteints de PH1 et les volontaires sains ayant reçu du lumasiran, 6 individus sur 100 (6.0 %) ont été testés positifs aux anticorps anti-lumasiran (ADA). Les titres d'ADA étaient faibles et généralement passagers, sans effet sur

l'efficacité, la sécurité, les profils pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du lumasiran était similaire chez les patients enfants (âgés de 4 mois à 17 ans) et adultes atteints de PH1.

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Lumasiran 189 mg/mL oplossing voor injectie													
Naam actieve substantie	lumasiran													
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Binnen het compassionate use programma is lumasiran geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met primaire hyperoxalurie type 1 (PH1) die ten minste de geschatte leeftijd van 37 zwangerschapsweken (voldragen baby) hebben bereikt bij de toestemming (of instemming).</p> <p>Lumasiran wordt de patiënten toegediend via een subcutane injectie aan een dosis en volgens een schema op basis van hun gewichtscategorie zoals beschreven in de onderstaande tabel.</p> <p>De patiënten zullen 3 ladingsdosisen krijgen, eenmaal per maand (op Dag 1, in Maand 1 en in Maand 2) aan een dosis op basis van hun gewichtscategorie. In Maand 3 en nadien zullen patiënten lumasiran ofwel maandelijks krijgen (patiënten die minder dan 10 kg wegen) of om de 3 maanden (patiënten die 10 kg of meer wegen) met een de onderhoudsdosis. Bij patiënten die een maandelijks schema volgen, dient de toediening van het geneesmiddel met een tussenperiode van minstens 21 dagen te gebeuren.</p> <p><b>Op gewicht gebaseerd doseringsschema</b></p> <table border="1" data-bbox="523 1301 1481 1805"> <thead> <tr> <th data-bbox="523 1301 778 1473">Lichaamsgewicht</th> <th data-bbox="778 1301 1082 1473">Ladingsdosis</th> <th data-bbox="1082 1301 1481 1473">Onderhoudsdosis (er moet één maand na de laatste ladingsdosis met de onderhoudsdosering worden begonnen)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="523 1473 778 1581">minder dan 10 kg</td> <td data-bbox="778 1473 1082 1581">6 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden</td> <td data-bbox="1082 1473 1481 1581">3 mg/kg eenmaal per maand</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1581 778 1688">10 kg tot minder dan 20 kg</td> <td data-bbox="778 1581 1082 1688">6 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden</td> <td data-bbox="1082 1581 1481 1688">6 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1688 778 1805">20 kg en meer</td> <td data-bbox="778 1688 1082 1805">3 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden</td> <td data-bbox="1082 1688 1481 1805">3 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Voor alle patiënten die minder dan 20 kg wegen, zal de dosis worden gebaseerd op een gewicht dat vóór de dosering is verkregen. Patiënten met een gewichtstoename die de drempelwaarde overschrijdt van de volgende gewichtscategorie waarop de dosering gebaseerd is (&lt;10 kg tot ≥10 kg of &lt;20 kg tot ≥20 kg) zullen het nieuwe doseerschema volgen gedurende de rest van het</p>		Lichaamsgewicht	Ladingsdosis	Onderhoudsdosis (er moet één maand na de laatste ladingsdosis met de onderhoudsdosering worden begonnen)	minder dan 10 kg	6 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden	3 mg/kg eenmaal per maand	10 kg tot minder dan 20 kg	6 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden	6 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal)	20 kg en meer	3 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden	3 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal)
Lichaamsgewicht	Ladingsdosis	Onderhoudsdosis (er moet één maand na de laatste ladingsdosis met de onderhoudsdosering worden begonnen)												
minder dan 10 kg	6 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden	3 mg/kg eenmaal per maand												
10 kg tot minder dan 20 kg	6 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden	6 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal)												
20 kg en meer	3 mg/kg eenmaal per maand gedurende 3 maanden	3 mg/kg eenmaal per 3 maanden (elk kwartaal)												

	<p>programma of totdat de drempelwaarde van de volgende doseercategorie bereikt is (d.i. patiënten worden niet terug op een doseerschema van een lager gewicht gezet als hun lichaamsgewicht vervolgens daalt).</p> <p>Patiënten met een onderhoudsdosis die overgaan van &lt;10 kg naar ≥10 kg blijven verder maandelijkse dosissen voor 3,0 mg/kg krijgen tot aan het volgende bezoek van het beoordelingsschema waarna ze in overeenstemming met het Protocol Tabel 4 de 3-maandelijke dosering zullen volgen tot aan het einde van het programma.</p> <p>Zorgverleners in een zorgcentrum zullen verantwoordelijk zijn voor de voorbereiding van de dosissen lumasiran, in overeenstemming met de procedures toegelicht in de Apotheekhandleiding. Voor het veilige gebruik van het geneesmiddel zijn er geen speciale procedures vereist. De buik is de injectieplaats bij voorkeur. Optionele bijkomende plaatsen zijn de bovenarmen en dijen.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Voorwaarden tot opname in een Compassionate use programma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinisch onderzoek met lumasiran en/of een klinisch onderzoek dat wordt uitgevoerd voor de indicatie die voorzien is in dit programma.</li> <li>• De patiënt kan niet voldoende worden behandeld met goedgekeurde en andere, commercieel beschikbare behandelingen in overeenstemming met klinische richtlijnen omwille van de werkzaamheid en/of veiligheidskwesaties.</li> </ul> <p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mannelijk of vrouwelijk, ten minste 37 weken geschatte zwangerschapsduur (voldragen baby) bij toestemming (of instemming).</li> <li>2. Klinische diagnose van PH1 .</li> <li>3. De patiënt is in staat om de programmavereisten te begrijpen en bereid deze na te leven en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven. In het geval van patiënten die te jong zijn om wettelijke toestemming te geven, moet(en) de wettelijke voogd(en) geïnformeerde toestemming geven en de patiënt moet hiermee instemmen in overeenstemming met de lokale vereisten.</li> </ol> <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patiënten die momenteel zijn opgenomen in een andere experimentele studie voor een hulpmiddel of geneesmiddel, of minder dan 30 dagen of 5 halfwaardetijden, waarbij de langste van de twee geldt, na het beëindigen van (een) andere experimentele studie(s) voor een hulpmiddel of geneesmiddel of het ontvangen van andere experimentele stof(fen). Overleg met de verantwoordelijke arts en Alnylam is vereist indien behandeld met (een) experimentele stof(fen) voorafgaand aan de toestemming ongeacht het tijdsinterval tussen de laatste behandeling met de experimentele stof(fen) en de eerste dosis van het geneesmiddel.</li> <li>2. Eerdere of huidige deelname aan een klinische studie van lumasiran. Patiënten die tijdens de screening in een klinisch onderzoek met lumasiran niet geschikt zijn bevonden, komen in aanmerking voor deelname aan de CUP als aan alle andere opname- / uitsluitingscriteria is voldaan.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Patiënten met een voorgeschiedenis van levertransplantatie.</li> <li>4. De patiënt heeft andere medische aandoeningen of comorbiditeiten die, naar de mening van de arts, zouden interfereren met de naleving van het programma of de veiligheid van de patiënt.</li> <li>5. Bekende voorgeschiedenis van allergische reactie op een oligonucleotide of GalNAc.</li> <li>6. Voorgeschiedenis van intolerantie voor subcutane (SC) injectie(s).</li> </ol>
Looptijd	<p>Lumasiran zal gratis worden verstrekt door Alnylam voor individuele patiënten, volgens de criteria van dit programma, vanaf het open stellen van het compassionate use programma totdat het product commercieel beschikbaar is in België voor de voorziene indicatie of totdat, volgens de klinische beoordeling van de behandelend arts, de patiënt niet langer baat heeft bij het verderzetten van de behandeling, afhankelijk van wat het eerste plaatsvindt.</p>
Distributievoorwaarden	<p><u>Behandeling van het verzoek:</u></p> <p>De behandelend arts brengt de patiënt of de wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt op de hoogte van het gebrek aan therapeutisch alternatief om de pathologie te behandelen, van de modaliteiten om lumasiran beschikbaar te maken en de voordelen en het risico van deze nieuwe behandeling. De behandelend arts vult een toegangsformulier in van de patiënt en stuurt dit naar <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>.</p> <p>De verantwoordelijke arts zal het verzoek binnen 3 werkdagen evalueren of de patiënt in aanmerking komt. Lumasiran zal pas beschikbaar zijn voor de behandelend arts als het advies van de verantwoordelijke arts positief is.</p> <p>De verantwoordelijke arts moet zijn/haar goedkeuring tijdig verstrekken, bij voorkeur binnen de 3 werkdagen na ontvangst van het schriftelijk verzoek van de behandelend arts.</p> <p>Zodra het verzoek is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal de behandelend arts geïnformeerd worden dat de patiënt is goedgekeurd en hij/zij zal de bestelling bevestigen van lumasiran bij Clinigen Group, de vertegenwoordiger van Alnylam, die de administratieve aspecten van het CUP beheert. De medicatie zal meestal binnen de 7 dagen worden geleverd aan de ziekenhuisapothek. De arts zal verantwoordelijk zijn voor de toediening van lumasiran aan de patiënt in een ziekenhuis/klinische omgeving .</p>
Verantwoordelijke	<p>Alnylam Nederland B.V. 20th floor, Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam, Nederland</p> <p><i>Medisch contactpersoon:</i> Sébastien Tilleux, Medical Lead Benelux Rond Point Robert Schuman 6, Brussels, 1040, België Tel: +32 471 98 29 73 E-mail: <a href="mailto:stilleux@alnylam.com">stilleux@alnylam.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:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>									
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Een niet-gebruikt geneesmiddel moet worden teruggestuurd naar Alnylam of worden vernietigd in een afdeling die hiervoor geschikt is, en dit zo snel mogelijk na de stopzetting door de patiënt van het compassionate use programma. Het geneesmiddel dat wordt geleverd voor een individuele patiënt in het kader van een compassionate use programma kan alleen worden gebruikt voor die bepaalde patiënt.</p>									
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Bijwerkingen ervaren door patiënten opgenomen in het programma zullen door de verzoekende arts gerapporteerd worden aan: <a href="mailto:drugsafety@clinigengroup.com">drugsafety@clinigengroup.com</a></p> <p>Hieronder volgt een lijst met verwachte bijwerkingen</p> <p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u></p> <p>De vaakst gemelde bijwerking was een reactie op de injectieplaats (32%).</p> <p><u>Tabel met de lijst van bijwerkingen</u></p> <p>Bijwerkingen met betrekking tot lumasiran verkregen uit klinische studies worden hieronder vermeld.</p> <p>Bijwerkingen geassocieerd met lumasiran verkregen uit klinisch onderzoek worden vermeld in onderstaande tabel. De bijwerkingen zijn gesorteerd aan de hand van de MedDRA-voorkeurstermen (PT) binnen de MedDRA-systeem-/orgaanklassen (SOC) en worden gepresenteerd volgens frequentie. De frequentie van de bijwerkingen wordt weergegeven volgens de volgende categorieën: Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>); vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>); soms (<math>\geq 1/1000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>); zelden (<math>\geq 1/10.000</math> tot <math>&lt; 1/1000</math>); zeer zelden (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><b>Tabel: Bijwerkingen</b></p> <table border="1" data-bbox="523 1626 1477 1767"> <thead> <tr> <th>Stelsel-/orgaanklasse</th> <th>Bijwerking</th> <th>Frequentie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maagdarmslaandoeningen</td> <td>Buikpijn<sup>a</sup></td> <td>Zeer vaak</td> </tr> <tr> <td>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</td> <td>Injectieplaatsreacties<sup>b</sup></td> <td>Zeer vaak</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Omvat buikpijn, pijn in de bovenbuik, pijn in de onderbuik, abdominaal ongemak en een zachtheid van de buik.</p> <p><sup>b</sup> Omvat injectieplaatsreacties, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, jeuk op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, ongemak op de injectieplaats, verkleuring op de injectieplaats, knobbels op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, uitslag op de injectieplaats, blauwe plekken op de injectieplaats, een hematoom op de injectieplaats en schilferen van de huid op de injectieplaats.</p>	Stelsel-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Maagdarmslaandoeningen	Buikpijn <sup>a</sup>	Zeer vaak	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties <sup>b</sup>	Zeer vaak
Stelsel-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie								
Maagdarmslaandoeningen	Buikpijn <sup>a</sup>	Zeer vaak								
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties <sup>b</sup>	Zeer vaak								

### Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

#### *Reacties op de injectieplaats*

In placebo-gecontroleerde en open-label klinische studies, werden reacties op de injectieplaats gerapporteerd bij 26 van de 81 patiënten (32.1%), wat zich voordeed bij 10% van de injecties. De meest voorkomende gerapporteerde symptomen waren roodheid, pijn, pruritus en zwelling. Het merendeel van de injectieplaatsreacties begon op de dag van toediening, waarbij 7 patiënten injectieplaatsreacties hadden die 5 of meer dagen na toediening optraden (gebeurde bij 1,6% van de injecties). De injectieplaatsreacties waren over het algemeen mild, genazen binnen twee dagen en hadden geen onderbreking of stopzetting van de behandeling tot gevolg.

#### *Buikpijn*

Tijdens het placebo-gecontroleerde onderzoek werd buikpijn gemeld bij 1 van de 13 (7,7%) met placebo behandelde patiënten en 4 van de 26 (15,4%) met lumasiran behandelde patiënten. Tijdens de placebo-gecontroleerde en open-label klinische onderzoeken maakten 17 van de 81 patiënten (21,0%) melding van buikpijn, waaronder pijn in de boven- of onderbuik, abdominaal ongemak of een gevoelige buik. De meeste voorvallen waren mild, van voorbijgaande aard en gingen over zonder behandeling. Geen enkel voorval resulteerde in het staken van de behandeling.

#### *Immunogeniciteit*

Bij patiënten met PH1 en gezonde vrijwilligers die lumasiran toegediend kregen, hebben 6 van de 100 (6.0%) personen positief getest op de aanmaak van anti-drug-antistoffen (ADA). De ADA-titers waren laag en algemeen van korte duur, zonder invloed op de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetische of farmacodynamische profielen van het geneesmiddel.

#### Pediatrische populatie

Het veiligheidsprofiel van lumasiran was vergelijkbaar voor pediatrische (4 maanden tot 17 jaar oud) en volwassen patiënten met PH1.