

Product Name	Risdiplam (RO7034067) 60mg powder for oral solution (0.75mg/mL)
Active substance	Risdiplam
Indication and conditions of use	<p>Indication: The aim of this Compassionate use program is to make risdiplam available to a group of patients who suffer from Type 2 SMA and, in the opinion and the clinical judgement of the treating physician, would benefit from a treatment with the product which does not have a marketing authorization yet.</p> <p><u>Dosing</u> Risdiplam (oral solution) is administered orally once daily. For patients ≥ 2 months of age, the dosing regimen is age and weight based until they reach 20kg, thereafter continuing on flat dose of 5mg daily.</p> <p>Weigh-based dosing scheme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient between 2 months and 2 years of age : 0.2mg/kg - Patient over 2 years of age and less than 20kg : 0.25mg/kg - Patient over 2 years of age and equal to or greater than 20kg : 5mg flat dose
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Confirmed diagnosis of 5q autosomal recessive SMA including genetic confirmation of homozygous deletion or compound heterozygosity predictive of loss of function of the SMN1 gene. - Clinical history, signs or symptoms attributable to type 2 SMA. - Patients with retinopathy of prematurity should have evidence of stable disease and minimum age 2 months (for preterm infants this is the corrected age). - Patient is not eligible or cannot continue treatment with nusinersen as documented by the treating physician, either due to 1) a medical condition that precludes intrathecal administration (e.g. severe scoliosis, high sedation risk) including lack of eligibility due to the COVID-19 pandemic, or 2) the patient is at risk of loss of efficacy in the treating clinicians opinion, including reasons due to interruption of IT administration of nusinersen because of the COVID-19 pandemic <ul style="list-style-type: none"> o * In the case of interruption of administration of IT nusinersen because of the COVID-19 pandemic, mitigation strategies related to IT administration should be explored first. If such strategies are not possible or adequate, risdiplam could be considered. The final decision to include a patient should this situation arise, as with other PAA/CUP decisions, rests with the treating physician. - Patient is not eligible for treatment with Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) as documented by the treating physician due to a medical condition that precludes gene therapy, including lack of eligibility due to the COVID-19 pandemic <p>OR</p> <p>The patient has received Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) treatment and shows no signs of clinical improvement according to the treating physician</p>

* Determination of ineligibility to treatment with nusinersen or Zolgensma due to the COVID-19 pandemic is the responsibility of the treating physician and must be in line with the Hospital's Emergency Planning of which the requirements were published in the Belgian Official Gazette (25/10/2016)

- The patient does not qualify for and has no access to risdiplam or any other SMA treatment in the context of an ongoing clinical trial.
- Negative pregnancy test (female patients of childbearing potential) and the female patient (of reproductive age) will use highly effective contraception whilst on risdiplam therapy and for at least one month after the last dose. If male and of reproductive age, will use highly effective contraception whilst on risdiplam therapy and for at least four months after the last dose of risdiplam
- Request for participation to the CUP should come from a qualified (pediatric) neurologist who exercises in one of the specialized centers for neuromuscular diseases (NMD) recognized by RIZIV/INAMI under the code number 7892.

Exclusion criteria

- Confirmed or suspected hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction) to risdiplam or to the constituents of its formulation.
- Any serious medical condition or treatment that, in the treating physician's judgement, precludes the patient's safe participation in the program.
- Administration of maintenance dose Spinraza (nusinersen) or other SMN-2 targeting therapy within 120 days before starting risdiplam therapy.
- Administration of Zolgensma within the last 3 months (12 weeks) of receiving risdiplam. Patients should have been tapered off steroids prior to receiving risdiplam. In addition, patients should have normal levels of liver function tests, coagulatory parameters, platelets and troponin-I at 3 months (12 weeks) after administration of Zolgensma or at least 1 month after tapering off corticosteroids whichever comes last.

Warnings and precautions

- There is no experience with overdosage of risdiplam in clinical trials. Doses higher than the recommended dosing regimen have not been studied. There is no known antidote for overdosage of risdiplam. In case of overdosage, the patient should be closely supervised and supportive care instituted.
- The enzymes involved in human metabolism of risdiplam are flavin monooxygenase

(FMO) 1 and 3 and multiple members of the cytochrome P450 superfamily (CYP),

mainly CYP3A enzymes. Risdiplam and its major circulating metabolite M1 inhibited CYP3A in-vitro. Risdiplam may therefore increase the exposure to concomitant medication metabolized by CYP3A. Monitoring of potential toxicities of co-administered CYP3A substrates is recommended, particularly those with a narrow therapeutic window. In healthy adult subjects, administration of risdiplam once daily for 2 weeks slightly increased the

exposure of midazolam, a sensitive CYP3A substrate (AUC 11%; C_{max} 16%). Based on physiologically based pharmacokinetics (PBPK) modeling a similar magnitude of the effect is expected in children and infants as young as 2 months old, with a worst-case prediction of a 32% increase.

Caution is also needed regarding the potential risk related to the co-administration of FMO modulators (eg. methimazole or thiamizol) on risdiplam pharmacokinetics.

- Risdiplam and its metabolite, M1 are in vitro inhibitors of the human organic cation transporter 2 (OCT2) and the multidrug and toxin extrusion (MATE)1 and MATE2-K transporters. The potential for interaction with other drugs that are substrates of those transport proteins, such as metformin, cannot be ruled out at this stage. It is recommended, therefore, that co-administration of risdiplam with OCT-2 and MATE substrates be avoided. Examples of MATE1/2-K substrates are e.g. cimetidine, metformin, cephalexin, acyclovir, ganciclovir, cephalexin, cephradine, fexofenadine, oxaliplatin, procainamide, pramipexole, atenolol, guanidine, topotecan, quinidine, lamivudine, varenicline.
- It is recommended not to breastfeed whilst of risdiplam therapy. It is not known whether risdiplam is excreted in human breast milk. The benefit/risk to the mother and infant should be considered when deciding whether to breastfeed.
- There is no efficacy, safety or PK data in infants below 2 months of age.
- Embryo-fetal toxicity has been observed in animal studies. Patients of reproductive potential should be informed of the risks and must use highly effective contraception during treatment and until at least 1 month after the last dose of risdiplam in female patients, and 4 months after the last dose of risdiplam in male patients.
- Due to (reversible) effects of risdiplam on male fertility based on observations from animal studies, male patients should not donate sperm while on treatment and for 4 months after the last dose of risdiplam.

Special populations:

- Pediatric use: The safety and efficacy of risdiplam in pediatric patients < 2 months of age have not been studied.
- Geriatric use: The safety and efficacy of risdiplam in elderly patients >60 years of age have not been studied. No dose adjustment recommendation can be made based on available data.
- Renal impairment: The safety and efficacy of risdiplam in patients with renal impairment have not been studied. No dose adjustment recommendation can be made based on the available data. Caution should be exercised in case of renal impairment.
- Hepatic impairment: The safety and efficacy of risdiplam in patients with hepatic impairment have not been studied. No dose adjustment recommendation can be made based on available data.

	<p>Missed doses:</p> <p>Risdiplam is taken orally once daily at approximately the same time each day. If a planned dose of risdiplam is missed, administer as soon as possible if still within 6 hours from the scheduled dose. Otherwise, skip the missed dose and take the next dose at the regularly scheduled time the next day.</p> <p>If a dose is not fully swallowed or vomiting occurs after taking a dose of risdiplam, do not administer another dose to make up for the lost dose. Wait until the next day to take or administer the next dose at the regularly scheduled time.</p>
Duration of the program	<p>Risdiplam will be provided free of charge by nv Roche sa on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Compassionate Use Program until the decision on the reimbursement of the drug in the envisaged indication is taken 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>Treatment with risdiplam should be discontinued in the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Any medical condition that the treating physician determines may jeopardize the patient's safety if the patient continues treatment - Patient/caregiver request - Unacceptable toxicity with risdiplam therapy - Nv Roche sa terminates the program <p>The applicant commits itself to let the famhp know if the product has got the (partial) Marketing Authorization or if the Marketing Authorization has been rejected.</p> <p>New findings with regard to the benefit and risk assessment can lead to termination of this program. Roche reserves the right to modify the program criteria or terminate the program. The CU program will be discontinued if risdiplam is not approved by the Regulatory Authority or the development program is discontinued.</p>
Conditions of distribution	<p>The drug will be distributed to the patient under the following conditions:</p> <p style="text-align: center;">After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application (cfr. Quick reference guide for HCPs):</p> <ul style="list-style-type: none"> – The Roche responsible Medical physician evaluates the submission: <p>If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical physician within 48 hours.</p> <p>If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Risdiplam will be delivered to the</p>

	<p>pharmacy of the hospital within 5 working days (covering a treatment period of 2 months).</p> <p style="padding-left: 40px;">o After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medications to the physician as per the Pharmacy Manual Instructions for Risdiplam.”</p> <p>Risdiplam will be administered free of charge to the patient</p>
Responsible of the program	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Phone: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts: christine.lenaerts@roche.com Phone : +32.2.525.83.23</p> <p><u>Contact person: Dr Bénédicte Mast</u> Benedicte.mast@roche.com tel :0497 05 92 93</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the CUP. The medication delivered for an individual patient request in the context of an CUP can only be used for that particular patient.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>The collection of Adverse Events and the expedited reporting of serious adverse events (SAEs) will start following receipt of the informed consent and will continue to 30 days after last administration of medicinal product.</p> <p>Reporting of side effects If you or your child gets any side effects, talk to your doctor or nurse. Tell his/her doctor immediately if your infant/child get any side effects. Do not try to treat his/her symptoms with other medicines on your own.</p> <p>Adverse events profile risdiplam</p> <p>In Part 1 of SUNFISH (study in Type 2 and Type 3 SMA patients, 2-25 years of age) up to the CCOD (clinical cut off date) of 28 June 2019, when all patients had been treated for at least 19 months, risdiplam was safe and well tolerated. During the placebo-controlled phase (12 weeks), the safety profile was comparable between risdiplam and placebo and also across the dose levels tested. Up to the CCOD, 49 patients out of 51 on active treatment experienced 663 AEs. These were mostly mild in intensity and resolved without any change to study treatment. The AEs reported in ≥ 10 patients were pyrexia, cough, vomiting, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and oropharyngeal pain. During treatment with risdiplam, 11 patients experienced 15 SAEs, which were all reported as unrelated to study medication and resolved. The most common SAE was pneumonia, reported in 3 patients. Study medication was interrupted then restarted in 2 patients due to SAEs (pneumonia in 1 patient and chronic respiratory failure and gastroenteritis in another patient).</p> <p>In Part 2 of SUNFISH (52 weeks, placebo-controlled, double blind period), 120 patients were treated with risdiplam (RIS) in the active arm and 60 patients with placebo (PLB) in the control arm. Up to the CCOD of 6 September 2019, (median</p>

exposure to risdiplam 365 days), risdiplam was safe and well tolerated. Approximately 92% of patients in both arms experienced at least one AE, 789 AEs reported in 111 patients (92.5%) treated with risdiplam and 354 AEs in 55 patients (91.7%) in the placebo arm. The most commonly reported AEs that occurred in >15% of patients in either arm were upper respiratory tract infection (RIS: 31.7%, PLB: 30.0%), nasopharyngitis (RIS: 25.8%, PLB: 25.0%), pyrexia (RIS: 20.8%, PLB: 16.7%), headache (RIS: 20.0%, PLB: 16.7%), diarrhea (RIS: 16.7%, PLB: 8.3%), vomiting (RIS: 14.2%, PLB: 23.3%), cough (RIS: 14.2%, PLB: 20.0%), and bronchitis (RIS: 6.7%, PLB: 16.7%). The incidence of AEs related to study treatment was similar between treatment arms (RIS: 13.3%; PLB: 10.0%).

No treatment-related AEs were reported as serious or resulted in dose modification or dose interruption and no deaths were reported.

The incidence of SAEs was generally consistent across treatment arms (RIS: 20.0%; PLB: 18.3%), with the exception of pneumonia (RIS: 7.5%; PLB: 1.7%), this difference was observed during the first 6 months of treatment only and all events were reported as unrelated to risdiplam. SAEs reported in more than one patient in either arm apart from pneumonia were gastroenteritis (RIS: 1.7%; PLB: 3.3%), bacteraemia (RIS: 1.7%; PLB: 0%), influenza (RIS: 1.7%; PLB: 0%), lung infection (RIS: 0.8%; PLB: 1.7%), and pyrexia (RIS: 1.7%; PLB: 0%). All SAEs resolved despite ongoing treatment with the exception of SAEs leading to dose interruption in 3.3% of patients in both the risdiplam (4 events in 4 patients: gastroenteritis, constipation, pyrexia, aspiration) and placebo arms (2 events in 2 patients: sleep apnoea syndrome, appendicitis). No withdrawals due to AEs were reported.

The AE profile during the open label treatment period (following the placebo controlled portion of study Part 2), when all patients were switched to risdiplam, was consistent with the placebo controlled period.

Adverse events that are potentially however unlikely associated with risdiplam

- ophthalmological monitoring

Delayed retinal toxicity became apparent in a nonclinical monkey chronic toxicity study after an estimated 3-5 months of risdiplam administration. In this 39-week study in cynomolgus monkeys, retinal toxicity (peripheral photoreceptor loss, hyper-reflective retinal pigment epithelium, and reversible microcystic macular degeneration in the macula) was observed in all animals at exposures above the no-observed-adverse-effect level (NOAEL), i.e. at approximately 2-fold the exposures observed at the pivotal dose selected for patients with SMA. The exact mechanism for the delayed type of retinal toxicity seen in the monkey with risdiplam is presently unknown. The absence of retinal changes in rats treated with risdiplam (including pigmented rats) may indicate a specific biological process in the monkey that leads to retinal damage upon risdiplam treatment. Due to this non-clinical finding, dedicated and thorough independent ophthalmological monitoring was performed in all patients with SMA participating in risdiplam clinical trials, including regular assessments of visual function (visual acuity and visual field) and imaging of the retina (Optical Coherence Tomography (OCT)/ Fundus Auto-fluorescence (FAF)/fundus photography). A dedicated central reader, Annesley Eye Brain Center (AEBC), trained site personnel, performed stringent quality review of all images and reviewed and interpreted all imaging assessments. No risdiplam-induced retinal toxicity/visual impairment were reported in any patient exposed to risdiplam up

to NDA filing. With the ophthalmological monitoring up to at least 8 weeks in 236 patients, 212 patients exposed for at least 6 months, 81 patients for at least 1 year, and 15 patients for up to at least 2 years, the absence of any findings in patients with SMA enrolled in the risdiplam studies strongly suggests that the risk of retinal toxicity observed in monkeys is unlikely to occur in humans (at the suggested dose) for the following reasons:

- In the nonclinical monkey study, all animals exposed above the NOAEL had retinal toxicity findings. Retinal toxicity can therefore be considered a high incidence event in monkeys. In contrast, it has not been observed in any patient at the dose / exposure levels assessed in the clinical trials
- In the nonclinical monkey study, retinal toxicity was observed after 3-5 months of treatment above NOAEL. It did not occur even after nine months of treatment in monkeys exposed below NOAEL.

Given the evidence of absence of retinal toxicity in 212 patients exposed to risdiplam for at least 6 months and 81 patients exposed for at least 1 year, there is neither a need to conduct assessments of visual function (visual acuity and visual field) nor imaging of the retina.

- concomitant use of retinotoxic drugs

The potential for synergistic effects of concomitant administration of risdiplam with retinotoxic drugs has not been studied in nonclinical and clinical studies. Such an interaction is however not expected given the absence of retinal toxicity to date in humans. Retinotoxic drugs are therefore not contra-indicated in this program and are not listed in the section on prohibited concomitant medications.

- drugs or procedures with known dermatological side effects

In chronic toxicology studies in rodents and monkeys, adverse effects on epithelial tissues (skin, larynx, eyelid, and gastrointestinal tract) were observed. These effects were observed within days or weeks of treatment, were dose-dependent in severity, and occurred with high incidence due to risdiplam-induced alternative splicing of other genes (FoxM1 and MADD). The first clinical sign in monkeys was mild parakeratosis at exposures more than 2.5-fold the exposure observed at the pivotal dose selected for patients with SMA. These findings were reversible upon discontinuation of dosing with risdiplam but persisted with continuous dosing and worsened at high doses with breakage of the skin barrier when animals were dosed through. In the completed and ongoing clinical studies with risdiplam, skin findings were either not suggestive of events observed in nonclinical studies and/or resolved despite ongoing treatment, which precludes a causal association with risdiplam. Therefore, there is no need to perform regular specific dermatologic examinations or avoid any procedures with known dermatological side effects (e.g., sun bathing, waxing)

Nom du médicament	Risdiplam (RO7034067) 60mg poudre pour solution orale (0.75mg/mL)
-------------------	-------------------------------------------------------------------

Nom de la substance active	Risdiplam
Indication et conditions d'utilisation	<p>Indication : Ce programme d'usage compassionnel vise à rendre disponible risdiplam à un groupe de patients qui souffrent d'amyotrophie spinale (AMS) de Type 2, et qui selon l'avis du médecin traitant, bénéficieraient d'un traitement par le produit qui n'est pas encore disponible sur le marché.</p> <p>Dosage : Risdiplam (solution orale) est administré par voie orale une fois par jour. Pour les patients âgés de plus de 2 mois, le régime posologique est basé sur l'âge et le poids jusqu'à ce qu'ils atteignent 20 kg, puis se poursuit avec une dose fixe de 5 mg par jour.</p> <p>Dosage basé sur le poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 2 mois et 2ans : 0.2mg/kg - Patient âgé de plus de 2 ans et pesant moins de 20kg : 0.25mg/kg - Patient de plus de 2 ans et avec un poids ≥ 20kg : dose fixe de 5mg/jour
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic confirmé de AMS 5q autosomale récessive ; diagnostic confirmé génétiquement (délétion homozygote ou hétérozygote composite menant à la perte de fonction du gène SMN1). - Présence de signes ou symptômes attribuables à l'AMS de Type 2 - Chez les patients qui présentent une rétinopathie du prématuré, la stabilisation de celle-ci doit être documentée. L'âge corrigé des enfants prématurés est ≥ 2 mois. - L'enfant ne peut pas/plus être traité par nusinersen et ceci est documenté par le médecin traitant, soit 1) parce que l'état médical de l'enfant ne permet pas une administration intrathécale (par exemple suite à une scoliose importante, ou risque sédatif élevé) et ceci inclut les cas où le traitement ne peut être instauré suite à la pandémie Covid-19, soit 2) parce que d'après le jugement du médecin traitant l'enfant est à risque de perte d'efficacité de ces traitements, notamment suite à l'interruption du traitement intrathécal par nusinersen à cause de la pandémie Covid-19. <ul style="list-style-type: none"> o Dans le cas d'une interruption de l'administration intrathécale de nusinersen suite à la pandémie Covid-19, des stratégies d'adaptation relatives à l'administration intrathécale doivent être explorées préalablement. Si celles-ci ne sont pas possibles ou adéquates, risdiplam peut être considéré. La décision d'inclure un patient dans ce cas particulier, appartient, comme toute décision relative aux programmes d'usage compassionnel, au médecin traitant. - Le patient n'est pas éligible pour un traitement par Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) comme documenté par le médecin traitant suite à un état médical qui ne permet pas une thérapie génique, et ceci inclue un manque d'éligibilité liée à la pandémie COVID-19, OU

- le patient a reçu un traitement par Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) mais ne montre pas de signes d'amélioration clinique d'après le jugement du médecin traitant .
- La détermination de l'inéligibilité au traitement par nusinersen ou Zolgensma liée à la pandémie COVID-19 revient à la responsabilité du médecin traitant et doit être en accord avec le « Plan d'Urgence de l'Hôpital » dont les exigences sont publiées dans la Gazette Belge Officielle (25/10/2016)
- L'enfant ne remplit pas les conditions requises pour participer aux essais cliniques en cours dans l'indication envisagée de ce programme.
- Test de grossesse négatif (pour les femmes à potentiel de procréation) et les patientes en âge de reproduction seront sous contraception hautement efficace pendant le traitement par risdiplam et au moins jusqu'à un mois suivant la dernière dose. Pour les patients masculins et en âge de reproduction, une méthode de contraception hautement efficace et au moins jusqu'à 4 mois suivant la dernière dose de risdiplam est recommandée.
- La demande de la participation au programme d'usage compassionnel doit être issue d'un(e) neurologue (pédiatrique) qualifié(e) qui exerce dans un des centres de référence pour les maladies neuromusculaires reconnues par l'INAMI sous le code 7892

Critères d'exclusion

- Présence d'une hypersensibilité confirmée ou soupçonnée (p. ex., réaction anaphylactique) au risdiplam ou aux constituants de sa formulation.
- Présence de tout état ou traitement médical grave qui, de l'avis du médecin traitant, empêche le patient de participer en toute sécurité au programme.
- Administration de dosage de maintenance Spinraza (nusinersen) ou d'un autre traitement ciblant le SMN-2 dans les 120 jours précédant le début du traitement par risdiplam.
- Administration de Zolgensma endéans les 3 derniers mois (12 semaines) avant la première dose de risdiplam. Les corticostéroïdes doivent avoir été arrêtés graduellement avant de recevoir risdiplam. Les patients doivent présenter des taux normaux des tests fonctionnels hépatiques, des paramètres de coagulation, des plaquettes, et de troponine-I à 3 mois (12 semaines) après l'administration de Zolgensma ou au moins 1 mois après l'arrêt graduel des corticostéroïdes, selon la dernière de ces éventualités.
-

Précautions d'utilisation

- Il n'y a pas d'expérience venant d'études cliniques, concernant le surdosage de risdiplam. Des doses supérieures à celles recommandées n'ont pas été étudiées. Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage de risdiplam. Dans le cas de surdosage, le patient doit être surveillé de près et un traitement de support doit être instauré.
- Les enzymes impliquées dans le métabolisme de risdiplam sont la flavine monooxygénase (FMO) 1 et 3 ainsi que de multiples membres de la super famille de enzyme du cytochrome P450 (CYP), principalement les enzymes CYP3A. Risdiplam et son métabolite circulant principal M1 inhibe CYP3A4 in vitro. Risdiplam peut dès lors induire une exposition accrue de

médicaments administrés en même temps et qui sont métabolisés par CYP3A4. Le monitoring d'éventuelles toxicités de substrats CYP3A co-administrés est recommandé, principalement s'ils ont une fenêtre thérapeutique étroite. Chez le sujet adulte sain, l'administration de risdiplam 1 fois par jour pendant 2 semaines a augmenté légèrement l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A4 (AUC 11%; Cmax 16%). Se basant sur des modèles de pharmacocinétique physiologiques un effet d'une même amplitude est attendu chez l'enfant et le nourrisson dès l'âge de deux mois, avec une augmentation prédite maximale de 32%. La vigilance est également recommandée concernant le risque potentiel de co-administration de modulateurs FMO (ex. methimazole or thiamizol) impactant la pharmacocinétique de risdiplam.

- Risdiplam et son métabolite, M1, inhibent in vitro le transporteur humain organique cationique (OCT2) et le transporteur « multidrug and toxin extrusion » (MATE)1 et MATE2-K. Le risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments qui sont des substrats de ces protéines transporteuses, comme la metformine, ne peut être exclu à ce stade. Il est dès lors recommandé que la co-administration de risdiplam avec les substrats OCT-2 et MATE soit évitée. Des exemples de substrats MATE1/2 K sont notamment cimetidine, metformine, cephalexine, acyclovir, ganciclovir, cephadrine, fexofenadine, oxaliplatin, procainamide, pramipexole, atenolol, guanidine, topotecan, quinidine, lamivudine, varenicline.
- L'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par risdiplam. Il n'est pas connu si risdiplam est sécrété dans le lait maternel humain. Le bénéfice/risque pour la maman et l'enfant doit être pris en compte lors de cette prise de décision.
- Il n'y a pas de données d'efficacité, de sûreté et de pharmacocinétique de risdiplam chez l'enfant avant l'âge de 2 mois.
- Une toxicité embry-foetale a été observée dans les études animales. Les patients en âge de reproduction doivent être informés des risques et doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 1 mois après la dernière dose de risdiplam pour les patients féminins et jusqu'à 4 mois après la dernière dose de risdiplam, pour les patients masculins.
- Suite aux effets (réversibles) de risdiplam sur la fertilité masculine, constatés dans des études animales, les patients masculins ne doivent pas faire des dons de sperme pendant le traitement et ceci jusqu'à 4 mois suivant la dernière dose de risdiplam.

Populations spéciales

- **Usage pédiatrique** : L'efficacité et la sûreté de risdiplam n'ont pas été étudiées chez l'enfant en-dessous de 2 mois.
- **Usage gériatrique**: l'efficacité et la sûreté de risdiplam chez la personne âgée (>60 ans) n'ont pas été étudiées. Aucune recommandation d'adaptation de dosage peut être faite sur base des données disponibles
- **Insuffisance rénale**: La sécurité et l'efficacité de risdiplam chez les patients en insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Aucune recommandation d'adaptation de dosage ne peut être faite sur base des données disponibles. La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance rénale.

	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hépatique: La sécurité et l'efficacité de risdiplam chez les patients en insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. Aucune recommandation d'adaptation de dosage ne peut être faite sur base des données disponibles. <p><u>Doses manquées</u></p> <p>Risdiplam est pris oralement à approximativement la même heure chaque jour. Si une dose planifiée est manquée, administrez au plus vite la dose endéans les 6 heures de la dose planifiée. Si ce délai est dépassé, sautez cette dose manquée et prenez la dose suivante normalement au moment habituel le jour suivant.</p> <p>Si une dose n'est pas avalée ou vomie, n'administrez pas de nouvelle dose pour compenser la dose perdue. Attendez le jour suivant pour prendre/administrer la prochaine dose normalement au moment planifié.</p>
Durée	<p>Risdiplam sera fourni gratuitement par nv Roche sa pour un patient individuel et selon les critères définis dans ce programme, et ceci à partir de la mise en place du programme et jusqu'à ce que la décision liée au remboursement du médicament soit prise dans l'indication concernée ou jusqu'à ce que le médecin traitant juge que le patient ne bénéficie plus du traitement, selon la première de ces éventualités.</p> <p>Le traitement par risdiplam doit être arrêté dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout état médical qui selon l'avis du médecin traitant met en jeu la sécurité du patient s'il poursuit le traitement - Demande du patient/parent - Toxicité inacceptable du traitement par risdiplam - Nv Roche sa termine le programme <p>Le requérant s'engage à informer l'AFMPS lorsque le produit obtient l'autorisation (partielle) de mise sur le marché ou si l'autorisation de mise sur le marché est refusée.</p> <p>De nouvelles données relatives au profil bénéfice-risque de risdiplam peuvent mener à l'arrêt du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères du</p>

	<p>programme ou d'y mettre fin. Le programme sera arrêté si risdiplam n'est pas approuvé par les autorités réglementaires ou si le programme de développement clinique est interrompu.</p>
Conditions de distribution	<p>Le produit sera distribué au patient sous les conditions suivantes :</p> <p>Après la soumission de la demande par le médecin traitant dans l'application Roche ProPatient (cfr. Quick reference guide for HCPs):</p> <ul style="list-style-type: none"> o Le médecin responsable chez Roche évaluera la demande. <p>§ Si celle-ci n'est pas valide, le médecin sera contacté par le médecin responsable chez Roche dans les 48 h.</p> <p>Si la demande est valide, le médecin responsable chez Roche, donnera une avis positif quant à l'éligibilité du patient dans les 48 heures. Risdiplam sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables (couvrant une période de traitement de deux mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lorsque la pharmacie de l'hôpital recevra le médicament, le pharmacien suivra les procédures spécifiques à l'hôpital afin de livrer le médicament au médecin selon les instructions décrites dans le manuel destiné au pharmacien (Pharmacy Manual Instructions for Risdiplam). <p>-</p> <p>Risdiplam sera donné gratuitement au patient.</p>
Responsable	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel : +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts: christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person : Dr Bénédicte Mast, benedicte.mast@roche.com Tel 0497 05 92 93</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du patient dans le CUP. Les médicaments délivrés pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre d'un PUC ne peuvent être utilisés que pour ce patient particulier.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>La collecte des événements indésirables et la déclaration accélérée des effets indésirables graves (EIG) commenceront après avoir reçu le consentement éclairé et continueront pendant 30 jours après la dernière administration du produit médical.</p> <p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Si vous ou votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou son infirmière. N'essayez pas de traiter ses symptômes avec d'autres médicaments par vous-même.</p>

EFFETS SECONDAIRES CONNUS ASSOCIÉS À RISDIPLAM

Dans la première partie de l'étude Sunfish (étude chez des patients souffrant de SMA de type 2 ou 3, âgés de 2-25 ans), jusqu'à la date cut-off (CCOD) des données cliniques du 28 juin 2019 (tous les patients avaient dès lors été traités pendant au moins 19 mois), risdiplam s'est avéré avoir un profil de tolérance et de sécurité satisfaisant. Pendant la phase placebo-contrôlée qui a duré 12 semaines, le profil de sécurité de risdiplam était comparable à celui du placebo, et ceci pour tous les dosages testés. Au CCOD, 49 patients des 51 sous traitement actif ont eu 663 effets secondaires (AEs). Ceux-ci étaient pour la plupart légers et se sont résolus sans changement à la posologie du traitement. Les AEs rapportés chez ≥ 10 patients étaient la fièvre, la toux, les vomissements, les infections des voies aériennes supérieures, la nasopharyngite et les douleurs oropharyngées.

Pendant le traitement par risdiplam, 11 patients ont eu 15 effets secondaires graves (SAEs) qui ont tous été rapportés comme n'étant pas liés au traitement, et qui se sont tous résolus. L'effet secondaire grave le plus fréquent était la pneumonie, rapportée chez 3 patients. Le traitement de l'étude a été interrompu et ensuite repris chez deux patients des suites d'un SAE (pneumonie chez 1 patient et insuffisance respiratoire chronique chez un autre patient).

Dans la deuxième partie de l'étude of SUNFISH (52 semaines, période placebo-contrôlée, en double aveugle), 120 patients ont été traités avec du risdiplam (RIS) dans le bras actif, et 60 patients par placebo (PLB) dans le bras contrôle. A la CCOD du 6 septembre 2019, (exposition médiane au risdiplam 365 jours), risdiplam s'est avéré sûr et bien toléré. Approximativement 92% des patients dans les deux bras de l'étude ont eu au moins un AE, 789 AEs ont été rapportés chez 111 patients (92,5%) traités par risdiplam, et 354 AEs chez 55 patients (91,7%) dans le bras placebo. L'effet secondaire le plus souvent rapporté chez $>15\%$ des patients dans un des deux bras était l'infection des voies aériennes supérieures (RIS: 31.7%, PLB: 30.0%), nasopharyngite (RIS: 25.8%, PLB: 25.0%), fièvre (RIS 20.8%, PLB: 16.7%), céphalées (RIS: 20.0%, PLB: 16.7%), diarrhée (RIS: 16.7%, PLB: 8.3%), vomissements (RIS: 14.2%, PLB: 23.3%), toux (RIS: 14.2%, PLB: 20.0%), and bronchite (RIS: 6.7%, PLB: 16.7%). L'incidence des AEs liés au traitement était comparable dans les deux bras de l'étude (RIS: 13.3%; PLB: 10.0%).

Aucun des AEs liés au traitement était grave, ou a résulté à une modification ou interruption du traitement. Aucun décès a été rapporté.

L'incidence des SAEs était généralement similaire dans les deux bras de traitement (RIS: 20.0%; PLB: 18.3%), à l'exception de la pneumonie (RIS: 7.5%; PLB: 1.7%); cette différence a été observée seulement durant les 6 premiers mois de l'étude et tous les cas ont été rapportés comme étant non liés au risdiplam. Les autres SAEs rapportés chez plus de 1 patient dans un des deux bras étaient : gastro-entérite (RIS: 1.7%; PLB: 3.3%), bactériémie (RIS: 1.7%; PLB: 0%), la grippe (RIS: 1.7%; PLB: 0%), infection pulmonaire (RIS: 0.8%; PLB: 1.7%), and fièvre (RIS: 1.7%; PLB: 0%). Tous les SAEs se sont résolus malgré la poursuite du traitement en cours à l'exception des SAEs qui ont engendré une interruption du traitement chez 3.3% des patients, dans le bras risdiplam (4 cas chez 4 patients: gastro-entérite, constipation, fièvre, aspiration) and dans le bras placebo (2 cas chez 2 patients: apnée du sommeil, appendicite). Aucun arrêt du traitement a été rapporté.

Le profil des AE pendant la phase ouverte du traitement (qui suit la période placebo-contrôlée de la partie 2 de l'étude), quand tous les patients ont été mis sous risdiplam, était similaire à celui de la période contrôlée par placebo.

	<p>EFFETS SECONDAIRES POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS À RISDIPLAM</p> <p>Pendant la participation de votre enfant à cette étude, il est possible qu'il ressente les effets secondaires décrits ci-dessous. Vous et votre enfant devriez en discuter avec le médecin de l'étude. Il peut y avoir également d'autres effets secondaires que nous ne pouvons pas prédire.</p> <p>Événements indésirables ophtalmologiques La toxicité rétinienne du risdiplam est devenue apparente dans une étude animale (singe), à des expositions beaucoup plus élevées que celles étudiées chez l'humain. En raison de cette constatation, une surveillance ophtalmologique indépendante, spécialisée et approfondie, a été effectuée chez tous les patients atteints d'AMS participant aux essais cliniques sur risdiplam, y compris des évaluations régulières de la fonction visuelle. Jusqu'à présent, aucune toxicité rétinienne ou déficience visuelle induite par risdiplam n'a été signalée chez les patients exposés à risdiplam. Suite à une surveillance ophtalmologique d'au moins 8 semaines chez 236 patients, comprenant 212 patients exposés pendant au moins 6 mois, 81 patients pendant au moins 1 an et 15 patients pendant au moins 2 ans, l'absence de résultats chez les patients atteints d'AMS participant aux études sur risdiplam suggère fortement que le risque de toxicité rétinienne observé chez les singes est peu probable chez les humains à la dose recommandée. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi ophtalmologique de votre enfant pendant sa participation à ce programme.</p> <p>Effets secondaires dermatologiques Lors d'études toxicologiques chez l'animal, on a observé des événements indésirables sur les tissus épithéliaux (peau, larynx, paupières et tractus gastro-intestinal). Ces résultats étaient réversibles à l'arrêt du traitement par risdiplam, mais ils ont persisté à la suite d'un traitement continu et se sont aggravés à des doses élevées. Dans les études cliniques terminées et en cours avec risdiplam menées sur des humains, les effets sur la peau n'ont pas été jugés probants par rapport aux effets observés dans les études non cliniques sur des animaux et/ou ont disparu malgré un traitement continu, ce qui exclut une association causale avec Risdiplam. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer régulièrement des examens dermatologiques spécifiques ou d'éviter toute procédure ayant des effets secondaires dermatologiques connus (p. ex., l'exposition au soleil).</p>
Naam geneesmiddel	Risdiplam (RO7034067) 60 mg poeder voor orale oplossing (0.75mg/mL)
Naam actieve substantie	Risdiplam
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Indicatie : Het doel van dit compassionate use programma is om risdiplam beschikbaar te stellen aan een groep patiënten dat lijdt aan spinale musculaire atrofie (SMA) type 2 en die volgens het klinisch oordeel van de behandelende arts, baat zouden hebben van een behandeling met het product dat nog geen marketingautorisatie heeft.</p> <p>Dosering : Risdiplam (orale oplossing) wordt eenmaal daags oraal toegediend. Voor patiënten >2 maanden is het dosisregime gebaseerd op leeftijd en gewicht, tot</p>

	<p>het gewicht van 20 kg wordt bereikt; daarna wordt doorgedaan met een vaste dosis van 5 mg per dag.</p> <p>Gewichtsafhankelijke dosering :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiënt tussen 2 maanden en 2 jaar oud : 0.2mg/kg - Patiënt ouder dan 2 jaar en weegt minder dan 20 kg : 0.25mg/kg - Patiënt ouder dan 2 jaar en gewicht gelijk aan of groter dan 20kg : 5 mg vaste dosis.
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Inclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - - Bevestigde diagnose van of 5q autosomaal recessieve SMA die genetisch bevestigd werd op basis van een homozygote deletie of compound heterozygositeit leidend tot functieverlies van het SMN1 gen. - Voorgeschiedenis van en vertoont symptomen van Type 2 SMA. - Bij kinderen die een prematurenretinopathie vertonen moet deze gedocumenteerd stabiel zijn. De gecorrigeerde leeftijd van prematuur geboren kinderen is \geq 2 maanden. - Het kind kan niet (verder) behandeld worden met nusinersen en dit werd gedocumenteerd door de behandelende arts, tenzij omdat het kind 1) een medische toestand vertoont die toediening in het ruggenmerg (bvb door ernstige scoliose, hoog risico voor sedatie) onmogelijk maakt waarbij ook situaties worden gerekend waarbij geen toegang tot deze behandelingen mogelijk is tgv de Covid-19 pandemie of 2) het kind vertoont een risico op verlies van doeltreffendheid van dit geneesmiddel volgens de behandelende arts, gevallen waarbij de intrathecale behandeling met nusinersen onderbroken wordt tgv de COVID-19 pandemie inbegrepen. <ul style="list-style-type: none"> o In het geval van een onderbreking van de intrathecale administratie van nusinersen tgv de COVID-19 pandemie, moeten eerst mitigatiestrategieën ivm intrathecale administratie worden overwogen. Indien dergelijke strategieën ontoereikend of onmogelijk worden beschouwd, kan risdiplom worden overwogen. De uiteindelijke beslissing om een patiënt die in dergelijke situatie verkeert op te nemen in het programma, ligt, zoals steeds bij CU programma's, bij de behandelende arts. - Patiënt komt niet in aanmerking voor een behandeling met Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) zoals gedocumenteerd door de behandelende arts ten gevolge van een medische aandoening die genterapie tegenaangewezen maakt, met in begrip van niet in aanmerking komen tgv van de COVID-19 pandemie <p>OF</p> <p>de patiënt werd behandeld met Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) maar toont geen tekenen van klinische verbetering in het oordeel van de behandelende arts.</p> <p>Besluit tot niet in aanmerking komen voor een behandeling met nusinersen of Zolgensma tgv COVID-19 pandemie ligt in de verantwoordelijkheid van de behandelende arts en moet in lijn zijn met het "Noodplan van het Ziekenhuis" waarvan de vereisten gepubliceerd werden in de Belgische Officiële Gazette (25/10/2016)</p>

- Het kind komt niet in aanmerking voor en heeft geen toegang tot risdiplam of eender welke andere SMA behandeling in het kader van een klinische studie.
- Negatieve zwangerschapstest (vrouwelijke patiënten met zwangerschapsvermogen) en vrouwelijke patiënten (in de vruchtbare leeftijd) zullen effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling met risdiplam en dit tot minstens 1 maand na de laatste dosis. Indien mannelijk en in de vruchtbare leeftijd, zal de patiënt effectieve contraceptiva gebruiken tijdens de behandeling met risdiplam, en dit tot minstens 4 maanden na de laatste dosis.
- De aanvraag voor deelname aan het CUP moet afkomstig zijn van een gekwalificeerde neurolo(o)g(e) of neuropediater, die uitoefent in 1 van de door het RIZIV erkende (onder code 7892) neuromusculaire referentiecentra.

Exclusiecriteria

- Bevestigde of vermoede overgevoeligheid aan risdiplam of de bestanddelen ervan (bv anafylaxie)
- Het kind lijdt aan een ernstige medische aandoening of een behandeling krijgt die in het oordeel van de behandelende arts, een veilige deelname aan dit programma onmogelijk maakt
- Onderhoudsdosis Spinraza (nusinersen) of andere SMN-2 gerichte behandeling toegediend binnen de 120 dagen voor het opstarten van de behandeling met risdiplam.
- Toediening van Zolgensma binnen de 3 maanden (12 weken) voor de eerste toediening van risdiplam. De corticosteroiden moeten progressief worden opgebouwd alvorens risdiplam te krijgen. Patiënt moet normale waarden tonen voor leverfunctietests, coagulatieparameters, bloedplaatjes, en troponine-I 3 maanden (12 weken) na de toediening van Zolgensma of minstens 1 maand na het afbouwen van de corticosteroiden, naargelang wat het laatste optreedt.

Bijzondere voorzorgen en waarschuwingen

- Er is geen ervaring met overdosering van risdiplam in klinische studies en doseringen hoger dan aanbevolen werden niet bestudeerd. Er is geen gekend tegengif in geval van overdosering. In geval van overdosering moet de patiënt nauwgezet gemonitord worden en ondersteunende behandeling krijgen.
- Enzymen die betrokken zijn in het metabolisme van risdiplam zijn flavine monooxygenase

(FMO) 1 en 3 en verschillende leden van de cytochroom P450 superfamilie (CYP), vnl. CYP3A enzymen. Risdiplam en zijn voornaamste circulerende metaboliet M1 inhibeert CYP3A in-vitro. Risdiplam kan bijgevolg de blootstelling verhogen aan concomitante medicatie die eveneens gemetaboliseerd wordt door CYP3A. Monitoring van potentiële toxiciteit van concomitante CYP3A substraten is

aanbevolen, in het bijzonder wanneer zij een nauw therapeutisch venster hebben. Bij gezonde volwassenen resulteerde de toediening van risdiplam eenmaal daags gedurende 2 weken tot een licht verhoogde blootstelling aan midazolam, een gevoelig CYP3A substraat (AUC 11%; C_{max} 16%). Steunend op fysiologisch gebaseerde farmacokinetiek- modellen (PBPK) verwacht men een vergelijkbare grootteorde van het effect bij kinderen en zuigelingen zelfs vanaf een leeftijd van 2 maanden (worst-case predictie is 32% verhoging). Voorzichtigheid is eveneens geboden bij gelijktijdige toediening van FMO modulatoren (eg. methimazole or thiamizol) omwille van de moeilijke invloed op de farmacokinetiek van risdiplam

- Risdiplam en zijn metaboliet, M1 zijn in vitro inhibitoren van human organic cation transporter 2 (OCT2) en van multidrug and toxin extrusion (MATE)1 en MATE2-K transporters. Het risico op interactie met andere geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporter eiwitten, zoals metformin, kan niet worden uitgesloten in dit stadium. Daarom is het aanbevolen dat co-administratie van risdiplam met OCT-2 en MATE substraten vermeden wordt. Voorbeelden van MATE1/2-K substraten zijn bvb e.g. cimetidine, metformin, cephalexin, acyclovir, ganciclovir, cephalexin, cephradine, fexofenadine, oxaliplatin, procainamide, pramipexole, atenolol, guanidine, topotecan, quinidine, lamivudine, varenicline.
- Het is aanbevolen geen borstvoeding te geven tijdens een behandeling met risdiplam. Het is niet geweten of risdiplam wordt afgescheiden in moedermelk. Het risico-baten profiel voor moeder en kind moet overwogen worden wanneer men beslist of er borstvoeding wordt gegeven.
- Er zijn geen data over farmacokinetiek, doeltreffendheid en veiligheid van risdiplam beschikbaar bij kinderen onder de 2 maanden.
- Embryo-foetale toxiciteit werd gezien in dierenproeven. Patiënten met reproductief vermogen moeten geïnformeerd worden over de risico's en moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en dit tot minstens 1 maand na de laatste dosis risdiplam bij vrouwelijke patiënten en tot 4 maanden na de laatste dosis risdiplam bij mannelijke patiënten
- Gezien de (reversibele) effecten van risdiplam op de mannelijke vruchtbaarheid vastgesteld op dierenproeven, is het tegenaangewezen dat mannelijke patiënten sperma doneren tijdens een behandeling met en tot 4 maanden na de laatste dosis risdiplam.

Speciale populaties

- **Pediatriesch gebruik** : de doeltreffendheid en de veiligheid van risdiplam werd niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 2 maanden.
- **Geriatriesch gebruik** : de doeltreffendheid en de veiligheid van risdiplam werd niet bestudeerd bij bejaarde personen (>60 jaar). Er kan bijgevolg geen aanbeveling worden gedaan aangaande dosisaanpassing obv de beschikbare gegevens.
- **Renale insufficiëntie**: de doeltreffendheid en de veiligheid van risdiplam werd niet bestudeerd bij personen met nierinsufficiëntie. Er kan bijgevolg geen aanbeveling worden gedaan aangaande dosisaanpassing obv de beschikbare gegevens. Voorzichtigheid is geboden in geval van nierinsufficiëntie.

	<p>- Hepatische insufficiëntie: de doeltreffendheid en de veiligheid van risdiplam werd niet bestudeerd bij personen met leverinsufficiëntie. Er kan bijgevolg geen aanbeveling worden gedaan aangaande dosisaanpassing obv de beschikbare gegevens.</p> <p><u>Gemiste dosis</u></p> <p>Risdiplam wordt oraal ingenomen op ongeveer hetzelfde uur elke dag. Als een geplande dosis gemist wordt, neem/dien dan deze dosis zo snel mogelijk toe binnen de 6 uur na het geplande tijdstip. Indien die tijdsperiode overschreden is, sla deze dosis dan over en neem de volgende Als een dosis niet volledig is doorgeslikt of wordt overgegeven, dien dan geen nieuwe dosis toe om deze verloren dosis te compenseren. Wacht de volgende dag af om de volgende dosis op het geplande tijdstip in te nemen/toe te dienen.</p>
Looptijd	<p>Risdiplam zal gratis worden geleverd door nv Roche sa op een individuele patiënten basis volgens de criteria van dit programma, vanaf de opzet van het programma totdat de beslissing aangaande de terugbetaling van het geneesmiddel bekend is in de betreffende indicatiestelling of tot, in het oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer voordeel ondervindt van het voortzetten van de behandeling, naargelang welke van deze 2 situaties zich het eerst voordoet.</p> <p>Behandeling met risdiplam moet worden stopgezet in de volgende omstandigheden :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elke medische toestand waarbij voortzetting van de behandeling volgens de behandelende arts de veiligheid van de patiënt in het gedrang kan brengen - Op vraag van de patiënt of de zorgverstreker - Onaanvaardbare toxiciteit van de behandeling met risdiplam - NV Roche SA beëindigt het programma <p>De aanvrager verbindt er zich toe om het famhp te informeren wanneer het product (partiële) marketingautorisatie verkregen heeft of indien deze werd verworpen.</p> <p>Nieuwe bevindingen ivm het risico-baten profiel kunnen leiden tot het stopzetten van het programma. Roche behoudt het recht om de criteria van het programma te wijzigen of om het programma te beëindigen. Het Compassionate Use programma zal worden stopgezet indien risdiplam niet wordt goedgekeurd door de regelgevende autoriteiten of indien het klinische ontwikkelingsprogramma wordt stopgezet.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Het geneesmiddel zal onder de volgende omstandigheden aan de patiënt worden gedistribueerd:</p> <p style="padding-left: 40px;">Nadat de arts zijn aanvraag in de Roche applicatie ProPatient heeft ingediend (cfr Quick reference guide for HCPs) zal de verantwoordelijke arts van Roche de aanvraag evalueren:</p> <p style="padding-left: 40px;">§ Indien deze niet valide is, zal de arts worden gecontacteerd door de verantwoordelijke arts bij Roche binnen de 48 uur.</p>

	<p>Indien de aanvraag valied is, zal de verantwoordelijke arts bij Roche een positief advies geven aangaande de eligibiliteit van de patiënt voor het programma binnen de 48 u. Risdiplam zal geleverd worden aan de ziekenhuisapothek binnen de 5 werkdagen (voor een behandelingsperiode van 2 maanden).</p> <p style="padding-left: 40px;">o Nadat de ziekenhuisapothek de medicatie ontvangt, zal de apotheker de specifieke procedures van het ziekenhuis volgen teneinde de medicatie aan de arts te bezorgen zoals beschreven staat in de gebruiksaanwijzing bestemd voor de apotheker (Pharmacy Manual Instructions for Risdiplam).</p> <p>Risdiplam wordt gratis aan de patiënt toegediend.</p>
Verantwoordelijke	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel : +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts: christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person : Dr Bénédicte Mast, Benedicte.mast@roche.com Tel : 0497 05 92 93</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikt medicijn moet zo snel mogelijk na het uittreden van de patiënt uit het programma, worden vernietigd in een geschikte faciliteit. De medicatie die wordt afgeleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van een CUP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>Het verzamelen van bijwerkingen en de versnelde melding van ernstige bijwerkingen (SAE's) begint na ontvangst van de geïnformeerde toestemming en wordt tot 30 dagen na de laatste toediening van het geneesmiddel verdergezet. Het melden van bijwerkingen</p> <p>Informeer uw (kinds) arts of verpleegkundige onmiddellijk als hij/zij of u last krijgt van bijwerkingen. Probeer zijn/haar symptomen niet eigenhandig met andere geneesmiddelen te behandelen.</p> <p>Bijwerkingen profiel van risdiplam</p> <p>In deel1 SUNFISH (studie in Type 2 en Type 3 SMA patiënten, 2-25 jaar oud) tot de CCOD (clinical cut off date) van 28 juni 2019, wanneer alle patiënten behandeld waren gedurende minstens 19 maanden, was risdiplam veilig en goed verdragen. Tijdens de placebo-gecontroleerde fase (12 weken), was het veiligheidsprofiel van risdiplam vergelijkbaar met dat van placebo, end dit doorheen de geteste doseringen. Tot de CCOD, hadden 49 van de 51 patiënten op actieve behnadeling 663 AEs (neveneffecten). Deze waren meestal mild in intensiteit, en van voorbijgaande aard zonder enige verandering aan de studiemedicatie. De AEs die gerapporteerde werden bij ≥ 10 patiënten waren koorts, hoest, braken, bovenste luchtweginfectie, nasopharyngitis, en oropharyngeale pijn.</p> <p>Tijdens de behandeling met risdiplam, hadden 11 patiënten 15 SAEs (ernstige neveneffecten) , die allen als niet gerelateerd tot de studiemedicatie warden</p>

beschouwd en die genazen. Het meest voorkomende SAE was pneumonie, die gerapporteerd werd bij 3 patiënten. Studiemedicatie werd onderbroken en opnieuw gestart bij 2 patiënten ten gevolge van SAEs (pneumonie bij 1 patiënt en chronische respiratoire insufficiëntie en gastro-enteritis bij een andere patiënt)

In deel 2 van SUNFISH (52 weken, placebo-gecontroleerde, dubbel blinde periode), werden 120 patiënten behandeld met risdiplam (RIS) in de actieve arm en 60 patiënten met placebo (PLB) in de controle arm. Tot de klinische cut-off datum (CCOD) van 6 september 2019, (mediane blootstelling aan risdiplam 365 dagen), was risdiplam veilig en goed getolereerd. Ongeveer 92% van de patiënten in beide armen hadden minstens één AE, 789 AEs werden gerapporteerd bij 111 patiënten (92.5%) behandelend met risdiplam en 354 AEs bij 55 patiënten (91.7%) in de placebo arm. De meest voorkomende gerapporteerde AEs die bij >15% van de patiënten in eender welke arm optraden waren bovenste luchtweginfectie (RIS: 31.7%, PLB: 30.0%), nasopharyngitis (RIS: 25.8%, PLB: 25.0%), koorts (RIS 20.8%, PLB: 16.7%), hoofdpijn (RIS: 20.0%, PLB: 16.7%), diarree (RIS: 16.7%, PLB: 8.3%), braken (RIS: 14.2%, PLB: 23.3%), hoest (RIS: 14.2%, PLB: 20.0%), en bronchitis (RIS: 6.7%, PLB: 16.7%). The incidentie van AEs die gerelateerd waren aan de studiemedicatie was similair in beide armen (RIS: 13.3%; PLB: 10.0%).

Geen behandelings-gerelateerde AEs werden als ernstig gerapporteerd, en geen van hen resulteerde in een wijziging van dosering of een onderbreking van de behandeling en er werden geen overlijdens gemeld.

De incidentie van SAEs (ernstige nevenwerkingen) was in het algemeen vergelijkbaar in beide armen (RIS: 20.0%; PLB: 18.3%), met uitzondering van pneumonie (RIS: 7.5%; PLB: 1.7%); dit verschil werd enkel opgemerkt tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en alle gevallen werden als ongerelateerd met risdiplam beschouwd. Behalve pneumonie, waren SAEs die gemeld werden bij meer dan 1 patiënt in eender welke arm, gastroenteritis (RIS: 1.7%; PLB: 3.3%), bacteriëmie (RIS: 1.7%; PLB: 0%), influenza (RIS: 1.7%; PLB: 0%), pulmonaire infectie (RIS: 0.8%; PLB: 1.7%), en koorts (RIS: 1.7%; PLB: 0%). Alle SAEs genazen zonder wijziging aan de studiemedicatie met uitzondering van de SAEs die een onderbreking van de dosering tot gevolg hadden bij 3.3% van de patiënten zowel in de risdiplam arm (4 gevallen bij 4 patiënten: gastroenteritis, constipatie, koorts, aspiratie) als in de placebo arm (2 gevallen bij 2 patiënten: slaap apnoe syndroom, appendicitis). Er werden geen withdrawals tgv AEs gerapporteerd. Het AE profiel tijdens de open label behandelingsperiode (volgend op de placebo-gecontroleerde fase van deel 2 van de studie), wanneer alle patiënten geswitcht werden naar risdiplam, was in lijn met dat vastgesteld tijdens de placebo-gecontroleerde periode.

BIJWERKINGEN DIE MOGELIJK VERBAND HOUDEN MET RISDIPLAM

Tijdens de deelname van uw kind aan deze studie kan hij/zij risico lopen op de hieronder beschreven bijwerkingen. U en uw kind dienen deze te bespreken met de studiearts. Er kunnen ook andere bijwerkingen zijn die wij niet kunnen voorspellen.

Oftalmologische bijwerkingen

Er was retinale toxiciteit zichtbaar met risdiplam in een dierproef (met apen), bij dosissen die veel hoger zijn dan die die bij mensen zijn bestudeerd. Vanwege deze bevinding is gericht en nauwgezet onafhankelijk oftalmologisch toezicht gehouden op alle SMA-patiënten die deelnamen aan klinische studies met

risdiplam, inclusief regelmatige beoordeling van de visuele functie. Er is tot op heden geen retinale toxiciteit/visueel gebrek gemeld die/dat door risdiplam werd veroorzaakt bij patiënten die aan risdiplam werden blootgesteld. Met het oftalmologisch toezicht van minstens 8 weken op 236 patiënten, 212 patiënten die gedurende minstens 6 maanden werden blootgesteld, 81 patiënten die gedurende minstens 1 jaar werden blootgesteld en 15 patiënten die gedurende minstens 2 jaar werden blootgesteld, wijst de afwezigheid van enige bevinding bij ingeschreven patiënten met SMA in de risdiplam-studies er sterk op dat het optreden van het bij apen waargenomen risico op retinale toxiciteit met de voorgestelde dosis onwaarschijnlijk is bij mensen. In dit licht is er geen noodzaak voor oftalmologisch toezicht op uw kind terwijl hij/zij aan dit programma deelneemt.

Dermatologische bijwerkingen

In toxicologische dierproeven zijn bijwerkingen op epitheelweefsels waargenomen (huid, strottenhoofd, ooglid en maagdarmkanaal). Deze bijwerkingen verdwenen na stopzetting van risdiplam, maar hielden aan bij verdere toediening en verslechterden bij hogere dosissen. In de afgeronde en lopende klinische studies bij mensen met risdiplam, wezen de huidbevindingen niet op de waargenomen bijwerkingen in niet-klinische dierproeven en/of verdwenen deze ondanks verdere behandeling, waardoor een causaal verband met risdiplam wordt uitgesloten. Er is daarom geen noodzaak voor regelmatige specifiek dermatologische onderzoeken of het vermijden van procedures met gekende dermatologische bijwerkingen (bijv. blootstelling aan zon).