Product Name	Velmanase alfa
Active substance	Velmanase alfa
Indication and conditions of use	Treatment of non-neurological manifestations in patients with mild to moderate alpha-mannosidosis. The aim of this Compassionate Use Program is to make, on an individual patient basis, Velmanase alfa available to patients who suffer from alpha-mannosidosis and, in the opinion and the clinical judgement of the treating physician, would benefit from a treatment with the product, which has an EU marketing authorization (EU/1/17/1258), but is not yet commercially available in Belgium. Velmanase alfa will only be made available by Chiesi in case the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon an individual request submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Velmanase alfa for a particular patient falls under the full and sole responsibility of the treating physician. Any data generated within the Compassionate Use Program will only be used in the scope of pharmacovigilance. Velmanase alpha is a recombinant human lysosomal alpha-Mannosidase enzyme. The recombinant enzyme is purified and formulated as powder for solution for infusion. The powder is reconstituted in water to obtain a 2 mg/mL solution. The final drug product is administered as an intravenous infusion. The dose of 1 mg/kg is to be administered once weekly.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	Inclusion criteria: 1) The patient must have a confirmed diagnosis of alpha-mannosidosis. Participation in previous Velmanase alfa study is not a requirement. 2) The patient is not eligible for a clinical trial running with Velmanase alfa and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program (no clinical trial is running in Belgium in the envisaged indication of this program). 3) The patient is not eligible for treatment or cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. 4) The patient or the legally authorized guardian(s) of the patient must provide signed, informed consent prior to start of ERT with Velmanase alfa. 5) Female patients of childbearing potential and male patients with partners of childbearing potential must use a highly effective method of contraception. 6) Negative pregnancy test for women of childbearing potential at the first visit in the Compassionate Use Program. 7) The patient and his/her guardian(s) must cooperate with the hospital/ site team responsible for administration of ERT with Velmanase alfa within the Compassionate Use Program.

	Exclusion criteria: 1) Presence of known clinically significant cardiovascular, hepatic, pulmonary, or renal disease or other medical conditions that, in the opinion of the physician, would preclude participation in the Compassionate Use Program. 2) Presence of any other medical condition or serious intercurrent illness, or extenuating circumstance that, in the opinion of the physician, would preclude participation in the Compassionate Use Program. Velmanase alfa will only be made available by Chiesi in case the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon an individual request submitted by the treating physician. After receipt of the motivated request, the responsible physician will send its agreement (if positive) to the responsible of the program within one month. The responsible of the program will take its decision and if positive make available the medicinal product to the treating physician within 10 weeks from the agreement of the responsible physician (doing any effort in trying to reduce the time as much as possible).
Duration of the program	The program will start as soon as this program is approved by the FAMHP. Velmanase alfa will be provided free of charge by Chiesi on an individual patient basis: - until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication, or - until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner or - Chiesi may also withdraw the product at any time (for example, due to safety reasons).
Conditions of distribution	Velmanase alfa will be distributed to the hospital pharmacy and treatment will be carried out in the hospital.
Responsible of the program	Rossana Rocco, MD Head of Clinical Development, Global Rare Diseases R&D, Corporate Drug Development, Italy Phone: +39 0521279790 Email: r.rocco@chiesi.com
Modalities for the disposal	Any unused medication needs to be returned to Chiesi 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.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	This medicine is still being investigated; therefore, it is not known to what extent treatment with Velmanase alfa is associated with risks. This means that its use may be associated with unpredictable risks. <u>Summary of the safety profile</u> The most common adverse reactions were weight increase (15%), infusion-related reactions (IRRs) (13%), diarrhoea (10%), headache (7%), arthralgia (7%),

increased appetite (5%) and pain in extremity (5%).

The majority of these adverse reactions were non-serious. IRRs include hypersensitivity in 3 patients and anaphylactoid reaction in 1 patient. These reactions were mild to moderate in intensity. A total of 4 serious adverse reactions (loss of consciousness in 1 patient, acute renal failure in 1 patient, chills and hyperthermia in 1 patient) were observed. In all cases the patients recovered without sequelae.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions reflecting exposure of 38 patients treated with velmanase alfa in clinical studies are listed in the table 1 below. Adverse reactions are classified by system organ class and preferred term according to the MedDRA frequency convention. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Frequency is defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1 000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1 000), very rare (<1/10 000) or not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions reported from clinical studies, post-authorization safety studies and spontaneous reporting in patients with alpha-mannosidosis treated with velmanase alfa

System organ class	**Adverse reaction**	**Frequency**
Infections and infestations	Bacterial disease carrier	Not known
	Endocarditis	Not Known
	Furuncle	Not known
	Staphylococcal infection	Not known
Immune system disorders	Hypersensitivity(1)	Common
	Anaphylactoid reaction(1)	Common
Metabolism and nutrition disorders	Increased appetite	Common
	Decreased appetite	Not known
Psychiatric disorders	Psychotic behaviour	Common
	Initial insomnia	Common
	Agitation	Not known
	Encopresis	Not known

		Psychotic disorder	Not known
		Nervousness	Not known
		Apathy[1]	Not known
	Nervous system disorders	Loss of consciousness[2]	Common
		Tremor	Common
		Confusional state	Common
		Syncope	Common
		Headache	Common
		Dizziness	Common
		Ataxia	Not known
		Nervous system disorder	Not known
		Somnolence	Not known
		Hypotonia[1]	Not known
	Eye disorders	Eyelid oedema	Common
		Eye irritation	Common
		Ocular hyperaemia	Common
		Lacrimation increased	Not known
	Ear and labyrinth disorders	Deafness	Not known
	Cardiac disorders	Cyanosis[1]	Common
		Bradycardia	Common
		Aortic valve incompetence	Not known
		Palpitations	Not known
		Tachycardia	Not known
	Vascular disorders	Hypotension	Not known
		Vascular fragility	Not known
		Pallor[1]	Not known

	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	Common
		Oropharyngeal pain	Not known
		Pharyngeal oedema	Not known
		Wheezing	Not known
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common
		Vomiting[(1)]	Common
		Abdominal pain upper	Common
		Nausea[(1)]	Common
		Abdominal pain	Common
		Reflux gastritis	Common
		Odynophagia	Not known
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria[(1)]	Common
		Hyperhidrosis[(1)]	Common
		Angioedema	Not known
		Erythema	Not known
		Rash	Not known
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Common
		Pain in extremity	Common
		Joint stiffness	Common
		Myalgia	Common
		Back pain	Common
		Joint swelling	Not known
		Joint warmth	Not known
	Renal and urinary disorders	Renal failure acute[(2)]	Common
	General disorder and	Pyrexia[(1)]	Very common

administration site conditions	Chills[(1)]	Common
	Catheter site pain	Common
	Feeling hot[(1)]	Common
	Fatigue	Common
	Malaise[(1)]	Common
	Asthenia	Not known
Investigations	Weight increase	Very common
Injury, poisoning and procedural complications	Procedural headache	Common
	Infusion related reaction	Not known

[(1)] Preferred terms considered as IRR as described in the section below

[(2)] Selected adverse reaction as described in the section below

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reaction

IRRs (including hypersensitivity, cyanosis, nausea, vomiting, pyrexia, chills, feeling hot, malaise, urticaria, anaphylactoid reaction and hyperhidrosis) were reported in 13% of the patients (5 out of 38 patients) in clinical studies. All were mild or moderate in severity and 2 were reported as a serious adverse reaction. All patients who experienced IRRs recovered. One patient experienced symptoms of apathy, pallor and hypotonia in the alpha-mannosidosis registry.

Acute renal failure

In the clinical studies, one patient experienced acute renal failure considered possibly related to the study treatment. Acute renal failure was of moderate severity leading to temporary discontinuation of the study treatment and fully resolved within 3 months. Concomitant long-term treatment with high doses of ibuprofen was noted during the occurrence of the event.

Loss of consciousness

In one patient, one event of loss of consciousness was reported during the treatment in the clinical trials. The event occurred 8 days after last infusion and after 14 months of treatment. A connection to the test drug could not be ruled out despite the long period from last infusion and until the event occurred. The

	patient recovered within few seconds and was taken to the hospital, where she/he received sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion and was then discharged after 6-hour observation. The patient continued in the study with no change in dose level. No other related event of loss of consciousness has been reported either in the clinical either in the commercial setting. Paediatric population Children age below 6 years old A total of 5 patients with alpha-mannosidosis below 6 years received velmanase alfa in a clinical study. The safety profile was similar to that observed in the previous studies, with similar frequency, type and severity of adverse events. Children age group 6 to 17 years old The safety profile of velmanase alfa in clinical studies involving children and adolescents was similar to that observed in adult patients. Overall, 58% of patients (19 out of 33) with alpha-mannosidosis receiving velmanase alfa in clinical studies were aged 6 to 17 years at the start of the study. The treating physician should report any ADRs to the responsible physician. The responsible physician is requested to report any Adverse Drug Reaction to Chiesi Global Pharmacovigilance (e-mail: CDS@chiesi.com or Fax no. +39 0521 1885 003) Chiesi Pharmacovigilance is responsible to perform the relevant submission to EudraVigilance.

Nom du médicament	Velmanase alfa
Nom de la substance active	Velmanase alfa
Indication et conditions d'utilisation	Traitement de l'alpha-mannosidose. L'objectif de ce Programme d'Usage Compassionnel est de mettre la Velmanase alfa à la disposition, sur une base individuelle, des patients qui sont atteints d'alpha-mannosidose et qui, selon l'avis et le jugement clinique du médecin traitant, pourraient tirer un bénéfice du traitement avec ce produit, qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché au sein de l'UE (EU/1/17/1258), mais n'est pas encore disponible sur le marché en Belgique. La Velmanase alfa ne sera rendue disponible par Chiesi que si le médecin responsable rend un avis positif quant à l'admissibilité du patient suite à une demande individuelle du médecin traitant. L'instauration et la poursuite du traitement par la Velmanase alfa chez un patient particulier est sous la pleine et entière responsabilité du médecin traitant. Toutes les données générées dans le cadre de ce Programme d'Usage Compassionnel seront utilisées exclusivement à des fins de pharmacovigilance. La Velmanase alfa est une enzyme lysosomale humaine alpha-mannosidose recombinante. L'enzyme recombinante est purifiée et formulée sous forme de poudre pour solution pour perfusion. La poudre est reconstituée avec de l'eau pour obtenir une solution à 2 mg/ml. Le médicament final est administré par perfusion intraveineuse. La dose de 1 mg/kg doit être administrée une fois par semaine.
Conditions, délais et modalités dans lesquels les patients sont admis dans le programme	Critères d'inclusion: 1) Le patient doit avoir un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose. La participation à une étude précédente de la Velmanase alfa n'est pas obligatoire. 2) Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours d'exécution avec la Velmanase alfa et/ou un essai clinique en cours d'exécution dans l'indication envisagée de ce programme (aucun essai clinique n'est en cours en Belgique dans l'indication envisagée de ce programme). 3) Le patient n'est pas éligible pour le traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux recommandations de bonne pratique clinique, en raison de problèmes

	d'efficacité et/ou d'innocuité. 4) Le patient ou le(s) tuteur(s) légal(-gaux) du patient doit remettre un formulaire de consentement éclairé signé avant de commencer la TRE avec la Velmanase alfa. 5) Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant une compagne en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace. 6) Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer lors de la première visite du Programme d'Usage Compassionnel. 7) Le patient et son(ses) tuteur(s) doivent coopérer avec l'équipe de l'hôpital/du site responsable de l'administration de la TRE avec la Velmanase alfa dans le cadre du Programme d'Usage Compassionnel. Critères d'exclusion: 1) Présence d'une maladie cardiovasculaire, hépatique, pulmonaire ou rénale cliniquement significative connue ou d'autres problèmes médicaux qui, de l'avis du médecin, empêcheraient la participation au Programme d'Usage Compassionnel. 2) Présence d'un autre problème médical ou d'une maladie intercurrente grave, ou de circonstances aggravantes qui, de l'avis du médecin, empêcheraient la participation au Programme d'Usage Compassionnel. La Velmanase alfa sera mise à disposition par Chiesi uniquement sur avis positif du médecin responsable quant à l'admissibilité du patient, après demande individuelle du médecin traitant. Après réception de la demande motivée, le médecin responsable transmettra son accord (si positif) au responsable du programme dans un délai d'un mois. Le responsable du programme prendra sa décision et, si elle est positive, mettra le médicament à disposition du médecin traitant dans les 10 semaines qui suivent l'accord du médecin responsable (en faisant le maximum pour limiter autant que possible ce délai).
Durée	Le programme démarrera dès son approbation par l'AFMPS. La Velmanase alfa sera délivrée gratuitement au patient par Chiesi sur une base

	individuelle: - jusqu'à ce que le produit soit commercialisé en Belgique pour l'indication envisagée ou - jusqu'à ce que, de l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne tire plus aucun bénéfice de la poursuite du traitement, selon la première de ces éventualités ou - Chiesi peut aussi retirer le produit à tout moment (par exemple pour des raisons de sécurité).
Conditions de distribution	La Velmanase alfa sera distribuée à la pharmacie de l'hôpital et le traitement sera administré à l'hôpital.
Responsable	Dr Rossana Rocco Directeur du développement clinique, Global Rare Diseases R&D, Corporate Drug Development, Italie Téléphone : +39 0521279790 Email : r.rocco@chiesi.com
Modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés sont traités	Tout médicament non utilisé doit être restitué à Chiesi ou détruit au sein d'une installation appropriée dès que possible après le retrait du patient du Programme d'Usage Compassionnel. Le médicament délivré suite à une demande concernant un patient individuel dans le cadre d'un Programme d'Usage Compassionnel ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	Ce médicament est toujours à l'étude; on ignore dès lors jusqu'à quel point le traitement avec la Velmanase alfa comporte des risques. Ce qui signifie que son utilisation peut être associée à des risques imprévisibles. <u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables observés le plus fréquemment ont été la prise de poids (15 %), les RLP (13 %), la diarrhée (10 %), les céphalées (7 %), l'arthralgie (7 %), l'augmentation de l'appétit (5 %) et les douleurs dans les extrémités (5 %). La majorité de ces effets indésirables étaient non graves. Les RLP comprenaient une hypersensibilité chez 3 patients et une réaction anaphylactique chez 1 patient. Ces réactions étaient d'intensité légère à modérée. Au total, 4 effets indésirables graves (perte de conscience chez 1 patient, insuffisance rénale aiguë chez 1 patient, frissons et hyperthermie chez 1 patient) ont été observées. Dans tous les cas, les patients se sont rétablis sans séquelles. <u>Tableau récapitulatif des effets indésirables</u> Les effets indésirables observés lors de l'exposition de 38 patients à la Velmanase alfa au cours des études cliniques sont présentés dans le tableau 1

ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par terme préférentiel selon la convention MedDRA en matière de fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. La fréquence est définie comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : effets indésirables signalés dans le cadre des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des déclarations spontanées chez les patients atteints d'alpha-mannosidose traités par la Velmanase alfa

Classe de système d'organes	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et infestations	Porteur d'une maladie bactérienne	Fréquence indéterminée
	Endocardite	Fréquence indéterminée
	Furoncle	Fréquence indéterminée
	Infection staphylococcique	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité(1)	Fréquent
	Réaction anaphylactoïde(1)	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit augmenté	Fréquent
	Appétit diminué	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Comportement psychotique	Fréquent
	Insomnie de début de nuit	Fréquent
	Agitation	Fréquence indéterminée
	Encoprésie	Fréquence indéterminée

		Trouble psychotique	Fréquence indéterminée
		Nervosité	Fréquence indéterminée
		Apathie[1]	Fréquence indéterminée
	Affections du système nerveux	Perte de conscience[2]	Fréquent
		Tremblements	Fréquent
		État confusionnel	Fréquent
		Syncope	Fréquent
		Céphalée	Fréquent
		Sensation vertigineuse	Fréquent
		Ataxie	Fréquence indéterminée
		Trouble du système nerveux	Fréquence indéterminée
		Somnolence	Fréquence indéterminée
		Hypotonie[1]	Fréquence indéterminée
	Affections oculaires	Œdème palpébral	Fréquent
		Irritation oculaire	Fréquent
		Hyperémie oculaire	Fréquent
		Augmentation de la sécrétion lacrymale	Fréquence indéterminée
	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Fréquence indéterminée
	Affections cardiaques	Cyanose[1]	Fréquent
		Bradycardie	Fréquent

		Insuffisance aortique	Fréquence indéterminée
		Palpitations	Fréquence indéterminée
		Tachycardie	Fréquence indéterminée
	Affections vasculaires	Hypotension	Fréquence indéterminée
		Fragilité vasculaire	Fréquence indéterminée
		Pâleur[(1)]	Fréquence indéterminée
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Fréquent
		Douleur oropharyngée	Fréquence indéterminée
		Œdème pharyngé	Fréquence indéterminée
		Sibilances	Fréquence indéterminée
	Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
		Vomissements[(1)]	Fréquent
		Douleur abdominale haute	Fréquent
		Nausées[(1)]	Fréquent
		Douleur abdominale	Fréquent
		Gastrite par reflux	Fréquent
		Odynophagie	Fréquence indéterminée
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire[(1)]	Fréquent
		Hyperhidrose[(1)]	Fréquent

		Angioedème	Fréquence indéterminée
		Érythème	Fréquence indéterminée
		Rash	Fréquence indéterminée
	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
		Extrémités douloureuses	Fréquent
		Raideur articulaire	Fréquent
		Myalgie	Fréquent
		Dorsalgie	Fréquent
		Tuméfaction articulaire	Fréquence indéterminée
		Chaleur articulaire	Fréquence indéterminée
	Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë[2]	Fréquent
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre[1]	Très fréquent
		Frissons[1]	Fréquent
		Douleur au site du cathéter	Fréquent
		Sensation de chaud[1]	Fréquent
		Fatigue	Fréquent
		Malaise[1]	Fréquent
		Asthénie	Fréquence indéterminée
	Investigations	Poids augmenté	Très fréquent
	Lésions, intoxications et complications	Mal de tête lié à une intervention	Fréquent

d'interventions	Réaction liée à la perfusion	Fréquence indéterminée

(1) Effets considérés comme des RLP décrits plus en détail dans la rubrique ci-dessous

(2) Effet indésirable particulier décrit plus en détail dans la rubrique ci-dessous

Description de certains effets indésirables

Réaction liée à la perfusion

Des RLP (incluant hypersensibilité, cyanose, nausées, vomissements, fièvre, frissons, sensation de chaud, malaise, urticaire, réaction anaphylactoïde et hyperhidrose) ont été rapportées chez 13% des patients (5 patients sur 38) au cours des études cliniques. Toutes ont été de sévérité légère ou modérée et 2 ont été rapportées comme étant un effet indésirable grave. Tous les patients ayant présenté des RLP se sont rétablis. Un patient inscrit dans le registre de l'alpha-mannosidose a présenté des symptômes d'apathie, de pâleur et d'hypotonie.

Insuffisance rénale aiguë

Au cours des études cliniques, un patient a développé une insuffisance rénale aiguë considérée comme possiblement liée au traitement de l'étude. L'insuffisance rénale aiguë, dont la sévérité était modérée, a conduit à l'interruption temporaire abandon du traitement de l'étude et s'est totalement résorbée dans un délai de 3 mois. Il a été noté qu'un traitement concomitant au long cours par de fortes doses d'ibuprofène avait été reçu par le patient lors de la survenue de l'événement.

Perte de conscience

Une perte de conscience a été signalée chez un patient durant le traitement au cours des essais cliniques. L'événement est survenu 8 jours après la dernière perfusion et au bout de 14 mois de traitement. Un lien avec le médicament à l'essai n'a pu être exclu, en dépit du délai prolongé entre la dernière perfusion et la survenue de l'événement. Le patient a repris conscience au bout de quelques secondes et a été emmené à l'hôpital, où une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) lui a été administrée, et a ensuite quitté l'hôpital après 6 heures d'observation. Le patient a poursuivi sa participation à l'étude sans modification de la dose utilisée. Aucun autre cas de perte de conscience n'a été signalé, que ce soit dans le cadre des études cliniques ou dans le cadre de la commercialisation du médicament.

Population pédiatrique

	Enfants âgés de moins de 6 ans Au total, 5 patients de moins de 6 ans atteints d'alpha-mannosidose ont reçu de la Velmanase alfa au cours d'une étude clinique. Le profil de sécurité a été similaire à celui observé dans les précédentes études, avec des effets indésirables de fréquence, de nature et de sévérité similaires. Enfants âgés de 6 à 17 ans Le profil de sécurité de la Velmanase alfa observé chez les enfants et les adolescents lors des études cliniques était similaire à celui observé chez les patients adultes. Globalement, 58% des patients (19 sur 33) atteints d'alpha-mannosidose ayant reçu de la Velmanase alfa au cours des études cliniques étaient âgés de 6 à 17 ans en début d'étude. Le médecin traitant est tenu de rapporter au médecin responsable les éventuels effets indésirables du médicament. Le médecin responsable est prié de rapporter toute réaction indésirable au médicament à Chiesi Global Pharmacovigilance (e-mail : CDS@chiesi.com ou fax : +39 0521 1885 003). Chiesi Pharmacovigilance est responsable d'effectuer la soumission pertinente à EudraVigilance.

Naam geneesmiddel	Velmanase alfa
Naam actieve substantie	Velmanase alfa
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	Behandeling van alfa-mannosidose. Dit programma voor gebruik in schrijnende gevallen (‘compassionate use’) heeft als oogmerk Velmanase alfa beschikbaar te stellen aan individuele patiënten met alfa-mannosidose die, naar de mening en het klinisch oordeel van de behandelend arts, baat zouden kunnen hebben bij een behandeling met het product, dat een vergunning voor het op de markt brengen in de EU heeft (EU/1/17/1258), maar dat nog niet in de handel verkrijgbaar is in België. Velmanase alfa wordt enkel beschikbaar gesteld door Chiesi in het geval de verantwoordelijke arts een positief advies verleent over de ontvankelijkheid van de patiënt nadat een individuele aanvraag is ingediend door de behandelend arts. De initiatie en uitvoering van de behandeling van een specifieke patiënt met Velmanase alfa is uitsluitend en volledig de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Alle binnen het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (‘compassionate use’) gegenereerde gegevens worden uitsluitend gebruikt in het kader van geneesmiddelenbewaking. Velmanase alfa is een recombinant humaan lysosomaal alfa-mannosidase enzym. Het recombinante enzym wordt gezuiverd en geformuleerd als poeder dat opgelost wordt voor infusie. Het poeder wordt gereconstitueerd in water om een oplossing van 2 mg/ml te verkrijgen. Het uiteindelijke geneesmiddelenproduct wordt toegediend als intraveneuze infusie. De dosis van 1 mg/kg wordt één keer per week toegediend.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	Inclusiecriteria: 1) De patiënt moet een bevestigde diagnose van alfa-mannosidase hebben. 2) Deelname aan een eerder onderzoek met Velmanase alfa is niet vereist. 3) De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek met Velmanase alfa en/of lopend klinisch onderzoek voor de beoogde indicatie van dit programma (er loopt geen klinisch onderzoek in België voor de beoogde indicatie van dit programma). 4) De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet afdoende worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve geneesmiddelen, conform klinische richtlijnen,

	omwille van problemen op het vlak van werkzaamheid en/of veiligheid. 5) De patiënt of wettelijk voogd(en) van de patiënt dient (dienen) voor aanvang van de enzymsubstitutietherapie met Velmanase alfa een ondertekende toestemmingsverklaring te verstrekken. 6) Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen en mannelijke patiënten met een partner die kinderen kan krijgen, dienen een absoluut effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. 7) Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen bij het eerste bezoek in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen. 8) De patiënt en zijn/haar voogd(en) moeten medewerking verlenen aan het team van het ziekenhuis/locatie dat verantwoordelijk is voor de toediening van de enzymsubstitutietherapie met Velmanase alfa in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen. Uitsluitingscriteria: 1) Aanwezigheid van bekende, klinisch significante hart- en vaat-, lever-, long- of nierziekten of andere medische aandoeningen die, naar de mening van de arts, deelname aan het programma voor gebruik in schrijnende gevallen zouden uitsluiten. 2) Aanwezigheid van enige andere medische aandoening of ernstige tussentijds optredende ziekte, of tot verzwakking leidende omstandigheid die, naar de mening van de arts, deelname aan het programma voor gebruik in schrijnende gevallen zouden uitsluiten. Velmanase alfa wordt pas beschikbaar gesteld door Chiesi als de verantwoordelijke arts een positief advies geeft over de toelating van de patiënt, en dit nadat de behandelend arts een individueel verzoek heeft ingediend. Na ontvangst van de gemotiveerde aanvraag, zal de verantwoordelijke arts zijn instemming (indien positief) binnen één maand naar de verantwoordelijke van het programma sturen. De verantwoordelijke van het programma neemt dan zijn/haar beslissing en als die positief is, stelt die het medicijn binnen 10 weken vanaf de instemming van de verantwoordelijke arts beschikbaar aan de behandelend arts (waarbij alles in het werk wordt gesteld om deze periode zo kort mogelijk te houden).

Looptijd	Het programma gaat van start zodra dit programma is goedgekeurd door de FAGG. Velmanase alfa wordt door Chiesi geheel kosteloos aangeboden aan individuele patiënten: - totdat het product in België in de handel wordt gebracht voor de beoogde indicatie; of - mocht dit eerder gebeuren, totdat de patiënt, naar het klinisch oordeel van de behandelend arts, geen voordeel meer ondervindt van voortzetting van de behandeling. - Daarnaast kan Chiesi het product op om het even welk moment terugtrekken (bijvoorbeeld vanwege veiligheidsredenen).
Distributievoorwaarden	Velmanase alfa wordt door de ziekenhuisapotheek in ontvangst genomen en de behandeling vindt plaats in het ziekenhuis.
Verantwoordelijke	Rossana Rocco, arts Hoofd Klinische Ontwikkeling, Global Rare Diseases R&D, Corporate Drug Development, Italië Telefoon: +39 0521279790 E-mail: r.rocco@chiesi.com
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Alle geneesmiddel dat niet is gebruikt dient terugbezorgd te worden aan Chiesi of vernietigd te worden in een passende faciliteit en dat zo snel mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (‘compassionate use’). Het geneesmiddel dat wordt geleverd voor de aanvraag van een individuele patiënt in het kader van een programma voor gebruik in schrijnende gevallen (‘compassione use’) kan enkel voor die specifieke patiënt worden gebruikt.
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	Dit geneesmiddel is nog onderwerp van onderzoek en daarom is niet bekend in welke mate behandeling met Velmanase alfa verband houdt met risico’s. Dit betekent dat het gebruik ervan verband kan houden met onvoorspelbare risico’s. <u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u> De meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen, waren gewichtsstijging (15%), IRR’s (13%), diarree (10%), hoofdpijn (7%), artralgie (7%), gestimuleerde eetlust (5%) en pijn in extremiteit (5%). De meeste van deze bijwerkingen waren niet ernstig. IRR’s waren overgevoeligheid bij 3 patiënten en anafylactoïde reactie bij 1 patiënt. Deze reacties waren licht tot matig ernstig in intensiteit. In totaal werden 4 ernstige bijwerkingen (bewustzijnsverlies bij 1 patiënt, acuut

nierfalen bij 1 patiënt, koude rillingen en hyperthermie bij 1 patiënt) gemeld. In alle gevallen herstelde de patiënt weer zonder blijvende gevolgen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die optraden bij de blootstelling van 38 patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met Velmanase alfa, zijn weergegeven in tabel 1 hieronder. Bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en voorkeursterm volgens de frequentieconventie van MedDRA. Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1 000, < 1/100), zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000), zeer zelden (< 1/10 000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken, in veiligheidsonderzoeken na verlening van de vergunning en afkomstig van spontane meldingen bij patiënten met alfamannosidose die werden behandeld met velmanase-alfa

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking**	**Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bacteriële ziektedrager	Niet bekend
	Endocarditis	Niet bekend
	Furunkel	Niet bekend
	Stafylokokkeninfectie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid(1)	Vaak
	Anafylactoïde reactie(1)	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gestimuleerde eetlust	Vaak
	Verminderde eetlust	Niet bekend
Psychische stoornissen	Psychotisch gedrag	Vaak
	Initiële insomnia	Vaak
	Agitatie	Niet bekend
	Encoprese	Niet bekend
	Psychotische stoornis	Niet bekend
	Zenuwachtigheid	Niet bekend

		Apathie[1]	Niet bekend
	Zenuwstelselaandoeningen	Bewustzijnsverlies[2]	Vaak
		Tremor	Vaak
		Verwarde toestand	Vaak
		Syncope	Vaak
		Hoofdpijn	Vaak
		Duizeligheid	Vaak
		Ataxie	Niet bekend
		Zenuwstelselaandoening	Niet bekend
		Somnolentie	Niet bekend
		Hypotonie[1]	Niet bekend
	Oogaandoeningen	Ooglidoedeem	Vaak
		Oogirritatie	Vaak
		Oculaire hyperemie	Vaak
		Traanproductie verhoogd	Niet bekend
	Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid	Niet bekend
	Hartaandoeningen	Cyanose[1]	Vaak
		Bradycardie	Vaak
		Aortaklepinsufficiëntie	Niet bekend
		Hartkloppingen	Niet bekend
		Tachycardie	Niet bekend
	Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Niet bekend
		Vasculaire fragiliteit	Niet bekend
		Bleekheid[1]	Niet bekend
	Ademhalingsstelsel-, borstkas-	Bloedneus	Vaak

en mediastimumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	Niet bekend
	Farynxoedeem	Niet bekend
	Piepen	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Braken[(1)]	Vaak
	Bovenbuikpijn	Vaak
	Nausea[(1)]	Vaak
	Buikpijn	Vaak
	Refluxgastritis	Vaak
	Odynofagie	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria[(1)]	Vaak
	Hyperhidrose[(1)]	Vaak
	Angio-oedeem	Niet bekend
	Erytheem	Niet bekend
	Rash	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Vaak
	Pijn in extremiteit	Vaak
	Gewrichtsstijfheid	Vaak
	Myalgie	Vaak
	Rugpijn	Vaak
	Gewrichtszwelling	Niet bekend
	Warm gevoel in gewricht	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen[(2)]	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie[(1)]	Zeer vaak
	Koude rillingen[(1)]	Vaak

	Pijn op de katheterplaats	Vaak
	Het heet hebben[1]	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak
	Malaise[1]	Vaak
	Asthenie	Niet bekend
Onderzoeken	Gewichtsstijging	Zeer vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Hoofdpijn ten gevolge van verrichting	Vaak
	Infusiegerelateerde reactie	Niet bekend

[1] Als IRR beschouwde voorkeurstermen, zoals beschreven in het gedeelte hieronder

[2] Geselecteerde bijwerkingen, zoals beschreven in het gedeelte hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reactie

IRR's (waaronder overgevoeligheid, cyanose, nausea, braken, pyrexie, koude rillingen, het heet hebben, malaise, urticaria, anafylactoïde reactie en hyperhidrose) werden gemeld bij 13% van de patiënten (5 van de 38 patiënten) in klinische onderzoeken. Deze waren allemaal licht of matig ernstig van aard en 2 van de bijwerkingen werden als ernstige bijwerking gemeld. Alle patiënten die IRR's ondervonden, herstelden weer. Eén patiënt kreeg symptomen van apathie, bleekheid en hypotonie in het alfamannosidoseregister.

Acuut nierfalen

In de klinische onderzoeken kreeg één patiënt acuut nierfalen dat werd beschouwd als mogelijk gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling. Het geval van acuut nierfalen was van matig ernstige aard, leidde tot tijdelijke staking van de onderzoeksbehandeling en was binnen 3 maanden weer geheel verdwenen. Gelijktijdige langdurige behandeling met hoge doses ibuprofen werd gemeld tijdens het optreden van het voorval

Bewustzijnsverlies

Bij één patiënt werd één voorval van bewustzijnsverlies gerapporteerd tijdens de behandeling in de klinische onderzoeken. Het voorval trad 8 dagen na de laatste infusie en na 14 maanden behandeling op. Een verband met het

	onderzoeksgeneesmiddel kon niet worden uitgesloten ondanks de lange periode vanaf de laatste infusie totdat het voorval optrad. De patiënt herstelde binnen een paar seconden en werd naar het ziekenhuis gebracht, waar deze een infuus met natriumchloride 9 mg/ml 8 (0,9%) oplossing voor infusie kreeg en vervolgens na een observatieperiode van 6 uur werd ontslagen. De patiënt bleef aan het onderzoek deelnemen zonder wijziging van het dosisniveau. Er is geen ander gerelateerd voorval van bewustzijnsverlies gemeld in de klinische noch in de commerciële setting. Pediatrische patiënten Kinderen jonger dan 6 jaar In een klinisch onderzoek kregen in totaal 5 patiënten met alfamannosidose die jonger waren dan 6 jaar Velmanase alfa. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat in eerdere onderzoeken werd waargenomen, met vergelijkbare frequentie en ernst en vergelijkbaar type bijwerkingen. Kinderen in de leeftijdsgroep van 6 tot 17 jaar Het veiligheidsprofiel van Velmanase alfa in klinische onderzoeken met kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat bij volwassen patiënten werd waargenomen. In totaal had 58% van de patiënten (19 van de 33) met alfamannosidose die Velmanase alfa kregen in klinische onderzoeken een leeftijd van 6 tot 17 jaar aan het begin van het onderzoek. De behandelend arts wordt verzocht alle bijwerkingen te melden aan de verantwoordelijke arts. De verantwoordelijke arts wordt verzocht alle bijwerkingen te melden aan Chiesi Global Pharmacovigilance (e-mail: CDS@chiesi.com of faxnr. +39 0521 1885 003). De farmacovigilantie-afdeling van Chiesi is verantwoordelijk voor de desbetreffende indiening bij EudraVigilance.