

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VPRIV 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 400 eenheden* velaglucerase alfa**.

Na reconstitutie bevat één ml van de oplossing 100 eenheden velaglucerase alfa.

*Een eenheid enzym wordt gedefinieerd als de hoeveelheid enzym die nodig is om bij een temperatuur van 37 °C per minuut één micromol *p*-nitrofenyl β -D-glucopyranoside om te zetten in *p*-nitrofenol.

**geproduceerd in een HT-1080 humane fibroblast cellijn door middel van recombinant-DNA technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 12,15 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 0,484 mg polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VPRIV is geïndiceerd voor gebruik als langdurige enzymvervangings therapie (EVT) bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met VPRIV moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaren is in het behandelen van patiënten met de ziekte van Gaucher.

Dosering

De aanbevolen dosis is 60 eenheden/kg eens per twee weken toegediend.

Dosisaanpassingen kunnen voor iedere patiënt individueel worden toegepast om de therapeutische doelstellingen te bereiken en te behouden. In klinisch onderzoek werden doseringen onderzocht van 15 tot 60 eenheden/kg eens per twee weken. Doseringen van meer dan 60 eenheden/kg zijn niet onderzocht.

Patiënten die reeds behandeld worden met imiglucerase enzymvervangings therapie voor de ziekte van Gaucher type 1 kunnen overschakelen naar VPRIV aan dezelfde dosering en frequentie.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Oudere patiënten kunnen behandeld worden binnen hetzelfde dosisbereik (15 tot 60 eenheden/kg) als andere volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

Nierinsufficiëntie

Op basis van de huidige kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van velaglucerase alfa wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2.).

Leverinsufficiëntie

Op basis van de huidige kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van velaglucerase alfa wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2.).

Pediatrische patiënten

Twintig van de 94 patiënten (21%) die tijdens klinisch onderzoek velaglucerase alfa kregen toegediend, waren gesitueerd binnen de pediatrische en adolescentie leeftijdscategorie (4 tot 17 jaar). De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen waren gelijkaardig bij pediatrische en volwassen patiënten. (zie rubriek 5.1 voor meer informatie). De gegevens over thuisinfusie bij pediatrische patiënten door de patiënt of door de verzorger van de patiënt zijn zeer beperkt.

De veiligheid en werkzaamheid van velaglucerase alfa bij kinderen in de leeftijd tot 4 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor gebruik als intraveneuze infusie.

Toe te dienen als een intraveneuze infusie gedurende 60 minuten.

Moet worden toegediend met behulp van een 0,2 of 0,22 μ m filter.

Toediening bij de patiënt thuis door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of zelftoediening (d.w.z. toediening door de verzorger van de patiënt of door de patiënt zelf) kan overwogen worden voor patiënten die minstens drie infusies hebben gekregen en die hun infusies goed hebben verdragen. Het besluit om de patiënt over te zetten naar thuisinfusie moet worden genomen na beoordeling door en op aanbeveling van de behandelend arts. Met name zelftoediening moet nauwgezet worden gecontroleerd door de behandelend arts en moet plaatsvinden in de aanwezigheid van een verantwoordelijke volwassene.

De behandelend arts moet ervoor zorgen dat degene die velaglucerase alfa thuis toedient, terdege is opgeleid. De dosis en infusiesnelheid moeten thuis onveranderd blijven en mogen niet worden gewijzigd zonder toezicht van de behandelend arts. Er moet onmiddellijk geschikte medische ondersteuning, waaronder personeel dat terdege is opgeleid voor spoedeisende situaties, voorhanden zijn wanneer velaglucerase alfa wordt toegediend. Als anafylactische of andere acute reacties optreden, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en geschikte medische behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.4). Daaropvolgende infusies moeten mogelijk plaatsvinden in een klinische omgeving.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of op één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder symptomen die overeenstemmen met anafylaxie, zijn gemeld bij patiënten tijdens klinisch onderzoek en tijdens ervaring na het in de handel brengen. De meeste overgevoeligheidsreacties treden doorgaans binnen 12 uur na de infusie op. De vaakst gemelde symptomen van overgevoeligheid zijn nausea, rash, dyspneu, rugpijn, ongemak op de borst (waaronder beklemd gevoel op de borst), urticaria, artralgie en hoofdpijn.

Infusiegerelateerde reacties

Een infusiegerelateerde reactie wordt gedefinieerd als een bijwerking die optreedt binnen 24 uur na het begin van een infusie met velaglucerase alfa. De meest waargenomen bijwerkingen bij patiënten die in klinisch onderzoek behandeld werden, waren infusiegerelateerde reacties (IRR's). Een IRR treedt vaak op als een overgevoeligheidsreactie. De vaakst gemelde symptomen van overgevoeligheid zijn nausea, rash, dyspneu, rugpijn, ongemak op de borst (waaronder beklemd gevoel op de borst), urticaria, artralgie en hoofdpijn. In klinisch onderzoek en tijdens ervaring na het in de handel brengen, zijn bij patiënten symptomen gemeld die overeenkomen met anafylaxie. Naast de symptomen waarmee overgevoeligheidsreacties gepaard gaan, kunnen IRR's zich ook uiten in vermoeidheid, duizeligheid, pyrexie, bloeddrukverhoging, pruritus, wazig zicht of braken. Bij behandelingsnaïeve patiënten traden de meeste infusiegerelateerde reacties op tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.

Het voorkomen en behandelen van infusiegerelateerde reacties, inclusief overgevoeligheidsreacties

De behandeling van infusiegerelateerde reacties moet plaatsvinden op basis van de ernst van de reactie en kan onder meer bestaan uit een vertraging van de infusiesnelheid, een behandeling met geneesmiddelen zoals antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden, en/of een onderbreking van de behandeling gevolgd door een hervatting aan een verlengde infusietijd.

Wegens het risico op overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, moet er onmiddellijk geschikte medische ondersteuning, waaronder personeel dat terdege is opgeleid voor spoedeisende situaties, voorhanden zijn wanneer velaglucerase alfa wordt toegediend. Als er in het ziekenhuis of bij de patiënt thuis een anafylactische of andere acute reactie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en geschikte medische behandeling worden ingesteld. Voor patiënten die thuis een anafylactische reactie krijgen, moet worden overwogen om de behandeling voort te zetten in een klinische omgeving.

De behandeling dient met waakzaamheid te worden benaderd bij patiënten die in het verleden reeds symptomen van overgevoeligheid voor velaglucerase alfa of voor een andere enzymvervangingstherapie hebben vertoond.

Een behandeling vooraf met antihistaminica en/of corticosteroïden kan opeenvolgende reacties voorkomen in gevallen waarbij in het verleden een symptomatische behandeling nodig was.

Immunogeniciteit

De ontwikkeling van antistoffen tegen velaglucerase alfa kan gepaard gaan met infusiegerelateerde reacties, inclusief overgevoeligheidsreacties van het allergische type. In klinische onderzoeken ter verkrijging van de Handelsvergunning ontwikkelde één op de 94 (1%) patiënten IgG-antistoffen tegen velaglucerase alfa. In dit ene geval werd door middel van een *in vitro* test vastgesteld dat de

antistoffen een neutraliserend effect hadden. Geen enkele patiënt ontwikkelde IgE-antistoffen tegen velaglucerase alfa.

Postmarketingfase

Tijdens een postmarketingverlengingsstudie ontwikkelde één patiënt IgG-antilichamen tegen VPRIV. Daarnaast werden enkele gevallen gemeld van antilichamen met een positief neutraliserende activiteit en gebrek aan werkzaamheid na op de markt brengen.

Als de arts een gebrek aan/verlies van effect vermoedt dat gerelateerd kan zijn aan antilichaamvorming, kan de patiënt naar goeddunken van de arts worden getest op antilichamen. Neem voor meer informatie over het aanvragen van testen op antilichamen contact op met medinfoEMEA@takeda.com.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 12,15 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Polysorbaat 20

Dit geneesmiddel bevat 0,484 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,11 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Patiënten die de ziekte van Gaucher hebben en zwanger worden, kunnen tijdens de zwangerschap en de kraamperiode een periode van verhoogde ziekteactiviteit ervaren. Bij vrouwen met de ziekte van Gaucher die overwegen zwanger te worden, dient men de risico's en voordelen tegen elkaar af te wegen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van velaglucerase alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Zorgvuldige monitoring van de zwangerschap en klinische manifestaties van de ziekte van Gaucher is noodzakelijk voor de individuele aanpassing van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van velaglucerase alfa/metaboliëten in de moedermelk. Velaglucerase is een synthetische vorm van bèta-glucocerebrosidase, een natuurlijke component van moedermelk. Bij studies met andere vormen van bèta-glucocerebrosidase is het enzym in een zeer kleine hoeveelheid gevonden in moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met VPRIV moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

VPRIV heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen bij patiënten in klinische onderzoeken waren overgevoeligheidsreacties (2,1%).

De meest voorkomende bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties (39,4%). De meest waargenomen symptomen van infusiegerelateerde reacties waren: hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, hypertensie, nausea, vermoeidheid/asthenie, en pyrexie/lichaamstemperatuur verhoogd (zie rubriek 4.4 voor meer informatie). De enige bijwerking die tot een onderbreking van de behandeling leidde, was een infusiegerelateerde reactie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 werden gemeld, staan vermeld in Tabel 1. De gegevens zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de gegevensbank MedDRA. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met VPRIV bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheidsreacties (waaronder dermatitis allergisch en anafylactische*/anafylactoïde reacties)	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid		
Oogaandoeningen			wazig zicht*
Hartaandoeningen		tachycardie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu*	
Bloedvataandoeningen		hypertensie, hypotensie, roodheid van het gezicht	
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn/ bovenbuikpijn	nausea	braken*
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash, urticaria, pruritus*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	botpijn, artralgie, rugpijn		

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	infusiegerelateerde reactie, asthenie/vermoeidheid, pyrexie/lichaamstemperatuur verhoogd	ongemak op de borst*	
Onderzoeken		geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, positief voor neutraliserende antistoffen	

* Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Braken

In sommige gevallen kan braken ernstig zijn. Braken treedt meestal op tijdens de infusie en tot 24 uur na de infusie.

Andere speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Het veiligheidsprofiel van VPRIV in klinisch onderzoek bij patiënten van 65 jaar en ouder was soortgelijk aan het veiligheidsprofiel dat wordt waargenomen bij andere volwassen patiënten.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van VPRIV in klinisch onderzoek bij kinderen en adolescenten van 4 tot 17 jaar was soortgelijk aan het veiligheidsprofiel dat wordt waargenomen bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdosering van velaglucerase alfa. Bij de meerderheid van de meldingen van overdosering werden geen aanvullende bijwerkingen waargenomen. In geval van accidentele of intentionele overdosering, moet de patiënt echter wel nauwlettend in de gaten worden gehouden en moet de behandeling zowel symptomatisch als ondersteunend gebeuren. Er is geen antidotum voorhanden. In klinisch onderzoek was de maximale dosis velaglucerase alfa 60 eenheden/kg (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverterings- en stofwisselingsmiddelen, enzymen, ATC-code: A16AB10.

Werkingsmechanisme

De ziekte van Gaucher is een autosomale recessieve aandoening die veroorzaakt wordt door mutaties van het GBA-gen met als gevolg een deficiëntie van het lysosomale enzym beta-glucocerebrosidase. Deze enzymdeficiëntie veroorzaakt een stapeling van glucocerebroside in voornamelijk macrofagen, waardoor er zich schuimcellen of “Gaucher-cellen” gaan vormen. Bij deze lysosomale stapelingsziekte wijzen de klinische eigenschappen op de verdeling van Gaucher-cellen in de lever, de milt, het beenmerg, het skelet en de longen. De accumulatie van glucocerebroside in de lever en de milt leidt tot organomegalie. Aantasting van het bot leidt tot skeletafwijkingen en misvormingen evenals crises van botpijn. Afzettingen in het beenmerg en sekwestratie in de milt leiden tot klinisch significante anemie en trombocytopenie.

Het werkzame bestanddeel van VPRIV is velaglucerase alfa, dat in een humane cellijn wordt geproduceerd door middel van genactivatietechnologie. Velaglucerase alfa is een glycoproteïne. De monomeer is circa 63 kDa, heeft 497 aminozuren en dezelfde aminozuresequentie als het natuurlijke humane enzym glucocerebrosidase. Er zijn 5 potentiële N-gebonden glycosylatie sites, waarvan er vier bezet zijn. Velaglucerase alfa wordt geproduceerd zodat het voornamelijk glycanen van het hoog-mannose-type bevat om de internalisatie van het enzym door de fagocyttaire targetcellen via de mannose-receptor te bevorderen.

Velaglucerase alfa is een aanvulling of vervanging van beta-glucocerebrosidase, het enzym dat de hydrolyse van glucocerebroside naar glucose en ceramide in het lysosoom katalyseert, waardoor de hoeveelheid geaccumuleerde glucocerebroside wordt verminderd en de pathofysiologie van de ziekte van Gaucher wordt gecorrigeerd. Velaglucerase alfa verhoogt de hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes en vermindert het lever- en miltvolume bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Bij onderzoeken 025EXT en 034 kregen de patiënten een thuisbehandeling aangeboden. Bij onderzoek 025EXT, kregen 7 van de 10 patiënten minstens eenmaal gedurende 60 maanden behandeling een thuisbehandeling. Bij onderzoek 034, kregen 25 van de 40 patiënten minstens eenmaal gedurende het 12 maanden durende onderzoek een thuisbehandeling.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoeken bij behandelingsnaïeve patiënten

Onderzoek 025 was een 9 maanden durend open-label onderzoek met 12 volwassen (≥ 18 jaar) patiënten die naïef waren voor EVT (gedefinieerd als niet behandeld met EVT gedurende een periode van minstens 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek). Velaglucerase alfa werd aanvankelijk toegediend met dosisescalatie bij de eerste 3 patiënten (15, 30, 60 eenheden/kg) terwijl de 9 overige patiënten de behandeling begonnen aan 60 eenheden/kg.

Er werden klinisch significante verbeteringen waargenomen ten opzichte van de uitgangswaarden voor hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes en dit reeds op 3 maanden en tevens voor het volume van de lever en milt op 6 en op 9 maanden na aanvang van de behandeling met velaglucerase alfa.

Tien patiënten die onderzoek 025 volledig doorliepen, namen deel aan een open-label extensieonderzoek (025EXT), waarvan 8 patiënten dit onderzoek voltooiden. Na minstens 12 maanden van onafgebroken behandeling met velaglucerase alfa slaagden alle patiënten erin om de dosis

velaglucerase alfa stapsgewijs te verlagen van 60 naar 30 eenheden/kg nadat minstens 2 van de 4 therapeutische doelstellingen van EVT voor 'Jaar 1' werden bereikt voor de ziekte van Gaucher type 1. De patiënten kregen doseringen toegediend van 30 tot 60 eenheden/kg (mediane dosis 35 eenheden/kg) en dit eens per twee weken gedurende maximum 84 maanden (7 jaar). Gedurende de behandeling bleef er een langdurige klinische werking aangetoond, die werd waargenomen op basis van verbeteringen in de hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes en een afname van het lever- en miltvolume.

Na 57 maanden hadden 8 van de 8 patiënten een afname van minstens 2 punten bereikt op de Bone Marrow Burden (BMB)-score voor de lumbale wervelkolom, beoordeeld op basis van een MRI-scan. Verbeteringen van de gemiddelde Z-scores voor botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom en de femurhals ten opzichte van de uitgangswaarden werden respectievelijk waargenomen op maand 24 (0,4; 95% BI 0,1, 0,7) en maand 33 (0,4; 95% BI 0,2, 0,6). Na zeven jaar behandeling bedroeg de gemiddelde toename in de Z-scores ten opzichte van de uitgangswaarden 0,7 (95% BI 0,4, 1,0) voor de lumbale wervelkolom en 0,5 (95% BI 0,2, 0,7) voor de femurhals. Er werden geen patiënten ingedeeld in een ernstigere WHO-classificatie van botdichtheid ten opzichte van de uitgangssituatie.

Onderzoek 032 was een 12 maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallele groepen ter evaluatie van de werkzaamheid waarbij 25 patiënten van 4 jaar en ouder waren geïnccludeerd die naïef waren voor EVT (gedefinieerd als niet met EVT behandeld gedurende een periode van minstens 30 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek). De patiënten dienden anemie te hebben die gerelateerd was aan de ziekte van Gaucher in combinatie met ofwel trombocytopenie ofwel organomegalie. De patiënten werden gerandomiseerd en kregen velaglucerase alfa toegediend aan doseringen van ofwel 45 eenheden/kg (N = 13) ofwel 60 eenheden/kg (N = 12) en dit eens per twee weken.

Velaglucerase alfa 60 eenheden/kg via intraveneuze toediening eens per twee weken resulteerde in klinisch significante verhogingen ten opzichte van de uitgangswaarden voor de gemiddelde hemoglobineconcentratie (+2,4 g/dl) en het aantal bloedplaatjes ($+50,9 \times 10^9/l$), terwijl het levervolume van 1,46 tot 1,22 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 17%) en het miltvolume van 14,0 tot 5,75 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 50%). In de 45 eenheden/kg dosisgroep werden significante verhogingen waargenomen ten opzichte van de uitgangswaarden voor de hemoglobineconcentratie (+2,4 g/dl) en het aantal bloedplaatjes ($+40,9 \times 10^9/l$), terwijl het levervolume van 1,40 tot 1,24 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 6%) en het miltvolume van 14,5 tot 9,50 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 40%).

Onderzoek 039 was een 9 maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind, non-inferioriteit, actieve comparator (imiglucerase) -gecontroleerd onderzoek met parallele groepen ter evaluatie van de werkzaamheid waarbij 34 patiënten van 4 jaar en ouder waren geïnccludeerd die naïef waren voor EVT (gedefinieerd als niet met EVT behandeld gedurende een periode van minstens 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek). De patiënten dienden anemie te hebben die gerelateerd was aan de ziekte van Gaucher in combinatie met ofwel trombocytopenie ofwel organomegalie. De patiënten kregen eens per twee weken ofwel 60 eenheden/kg velaglucerase alfa (N = 17) ofwel 60 eenheden/kg imiglucerase (N = 17) toegediend.

Na 9 maanden behandeling met velaglucerase alfa bedroeg de gemiddelde absolute toename in de hemoglobineconcentratie ten opzichte van de uitgangswaarde 1,624 g/dl ($\pm 0,223$ SE). Er werd aangetoond dat deze toename van de hemoglobineconcentratie klinisch en statistisch niet inferieur was aan imiglucerase [gemiddeld verschil van de verandering tussen beide behandelingen vanaf de uitgangswaarde tot 9 maanden (velaglucerase alfa – imiglucerase): 0,135 g/dl]. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen velaglucerase alfa en imiglucerase met betrekking tot veranderingen in het aantal bloedplaatjes en in het volume van de lever en de milt na 9 maanden behandeling met velaglucerase alfa en tot de eerste hemoglobinerespons (gedefinieerd als een toename van 1 g/dl t.o.v. de uitgangswaarde).

Onderzoek bij patiënten die van een imiglucerasebehandeling naar VPRIV overschakelen

Onderzoek 034 was een 12 maanden durend open-label veiligheidsonderzoek waarbij 40 patiënten van 4 jaar en ouder waren geïnccludeerd die in behandeling waren met imiglucerase aan doseringen van 15 tot 60 eenheden/kg en dit gedurende minimum 30 opeenvolgende maanden. De patiënten dienden minstens 6 maanden vóór deelname aan het onderzoek een stabiele imiglucerase-dosering te hebben bereikt. De behandeling met velaglucerase alfa werd toegediend aan hetzelfde aantal eenheden en hetzelfde behandelingsschema als de imiglucerase-dosering. De hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes werden geëvalueerd als veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde, die gedefinieerd werd als het einde van de imiglucerasebehandeling.

Bij patiënten die van imiglucerase naar velaglucerase alfa overschakelden, bleven de hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden het therapeutisch niveau behouden.

Onderzoek 058 was een open-label klinische veiligheidsonderzoek bij 211 patiënten, waarvan 205 patiënten eerder behandeld waren met imiglucerase, 6 patiënten naïef waren voor de behandeling, en 57 patiënten 65 jaar of ouder waren (56/57 schakelden over van imiglucerase naar velaglucerase alfa). Patiënten die overschakelden van imiglucerase kregen nu eens per twee weken velaglucerase alfa-infusies met hetzelfde aantal eenheden als hun dosis imiglucerase binnen een dosisbereik van 15 tot 60 eenheden/kg. Patiënten die overschakelden van een dosis < 15 eenheden/kg imiglucerase kregen een dosis velaglucerase alfa van 15 eenheden/kg.

Patiënten die eerder behandeld werden met imiglucerase kregen gemiddeld 8 velaglucerase alfa-infusies met een mediane behandelingsduur van 15,1 weken. Bij deze patiënten was het veiligheidsprofiel soortgelijk aan het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in andere klinische onderzoeken. Slechts 1 van de 163 geëvalueerde patiënten ontwikkelde tijdens het onderzoek anti-velaglucerase alfa antistoffen.

Bij patiënten die eerder behandeld werden met imiglucerase werden de gemiddelde hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes gedurende het onderzoek behouden en bleven deze waarden binnen de referentie-intervallen.

Extensieonderzoek 044

In totaal werden 95 patiënten (73 volwassenen en 22 kinderen) die aan onderzoeken 032, 034 en 039 hadden deelgenomen, geïnccludeerd in de open-label extensieonderzoek, waar ze behandeld werden met velaglucerase alfa. 57 patiënten waren behandelingsnaïef. Alle patiënten kregen gedurende minstens 2 jaar EVT en werden gemiddeld gedurende 4,5 jaar gevolgd (min. 2,3 jaar, max. 5,8 jaar).

In dit onderzoek werden de hemoglobineconcentratie, het aantal bloedplaatjes, het levervolume en het miltvolume beoordeeld bij therapienaïeve patiënten na 24 maanden behandeling. De resultaten hiervan worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Resultaten na 24 maanden – verandering ten opzichte van de uitgangswaarden – Onderzoek 044, ITT-populatie

Klinische parameters	Totale velaglucerase alfa-groep (N = 39) - Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarden (95% BI)	Patiënten behandeld met imiglucerase gedurende 9 maanden en vervolgens velaglucerase alfa gedurende 15 maanden (N = 16) - Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarden (95% BI)	Patiënten die overschakelden van langdurige behandeling met imiglucerase naar velaglucerase alfa (N = 38) - Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarden (95% BI)
Hemoglobineconcentratie (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Aantal bloedplaatjes (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Genormaliseerd levervolume* (%LG)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Genormaliseerd miltvolume* (%LG) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)
[§] Exclusief splenectomiepatiënten. N = 30, 6 en 34 voor de 3 bovenvermelde groepen. * Genormaliseerd lever- en miltvolume worden uitgedrukt in percentage van het lichaamsgewicht. Een normale milt wordt gedefinieerd als 0,2% van het lichaamsgewicht; een normale lever als 2,5% van het lichaamsgewicht Opmerking: Imputatie werd toegepast op intermitterend ontbrekende gegevens.			

In dit onderzoek werd de BMD beoordeeld op basis van dual röntgen absorptiometrie van de lumbale wervelkolom en de femurhals. Bij 31 behandelingsnaïeve, volwassen patiënten die behandeld werden met velaglucerase alfa, bedroeg de gemiddelde Z-score voor BMD van de lumbale wervelkolom -1,820 (95% BI: -2,21; -1,43) in de uitgangssituatie. Na 24 maanden behandeling met velaglucerase alfa steeg deze score met 0,62 (95% BI: 0,39; 0,84) ten opzichte van de uitgangswaarden. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij behandelingsnaïeve patiënten die gedurende 9 maanden imiglucerase en vervolgens gedurende 15 maanden velaglucerase alfa hadden gekregen. Bij patiënten die van langdurige behandeling met imiglucerase naar velaglucerase alfa overschakelden, werd de BMD van de lumbale wervelkolom na 24 maanden behouden. Er werd echter geen significante verandering waargenomen in de BMD van de femurhals.

Bij pediatrische patiënten (leeftijdsgroep van 4 tot 17 jaar werd onderzocht) werden na 60 maanden behandeling in de totale behandelingsnaïeve populatie toenamen in de gemiddelde Z-score voor lengte gezien, wat erop wijst dat velaglucerase alfa een gunstig behandelingseffect heeft op de lineaire groei. Vergelijkbare behandelingseffecten werden na 48 maanden gezien bij pediatrische patiënten die 9 maanden imiglucerase en vervolgens velaglucerase alfa hadden gekregen. Pediatrische patiënten die van een langdurige behandeling met imiglucerase naar velaglucerase alfa overschakelden in onderzoek 034, hadden gemiddeld hogere Z-scores voor lengte in de uitgangssituatie en hun gemiddelde Z-scores voor lengte bleven na verloop van tijd stabiel.

Deze behandelingseffecten op de hemoglobineconcentratie, het aantal bloedplaatjes, de orgaanvolumes, de botmineraaldichtheid en de lengte bleven tot het einde van het onderzoek behouden.

Onderzoek 402

Onderzoek 402 was een open-label fase IV-onderzoek met één groep dat het effect van VPRIV op botgerelateerde pathologie beoordeeld bij 21 volwassen patiënten die naïef waren voor de behandeling met de ziekte van Gaucher type 1. De primaire werkzaamheidsanalyse werd uitgevoerd bij 16 patiënten die een 24 maanden durende VPRIV-behandeling hadden voltooid met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar in de uitgangssituatie en een gemiddelde (SD) BMD Z-score van -1,93 (0,876) in de uitgangssituatie.

In dit onderzoek was het primaire eindpunt voor de werkzaamheid de verandering van de LS BMD Z-score van de uitgangssituatie tot 24 maanden, zoals gemeten door de DXA-methode. Er werd een positieve trend waargenomen voor het primaire eindpunt voor de werkzaamheid [verandering in LS BMD Z-score van de uitgangssituatie tot 24 maanden gemiddeld (SD) 0,17 (0,394), 95% BI -0,04, 0,38]; het effect was echter niet statistisch significant (p-waarde 0,1077). Geen relevant effect van VPRIV op LS BMD Z-score werd waargenomen na 1 jaar van behandeling.

De secundaire eindpunten [ITT-populatie: OC (*observed cases*, waargenomen gevallen)], zoals gezien in Tabel 3 hieronder, kwam overeen met de resultaten van eerdere onderzoeken.

Tabel 3: Secundaire eindpunten van het SHP-GCB-401-onderzoek – Gemiddelde (SD) in de uitgangssituatie, gemiddelde verandering van de uitgangssituatie tot maand 24, 95% BI

Klinische parameters	Gemiddelde (SD) in de uitgangssituatie	Gemiddelde verandering van de uitgangssituatie tot maand 24 (95% BI)
Bone Marrow Burden (BMB)-score (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 (-4,4, -1,6)
Hemoglobineconcentratie (g/dl) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 (0,29, 1,51)
Aantal bloedplaatjes ($\times 10^9/l$) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 (40,67, 97,64)
Genormaliseerd levervolume (%LG) (n = 15)	2,8 (0,59)	-0,45 (-0,67, -0,22)
Genormaliseerd miltvolume (%LG) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 (-0,97, -0,15)

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaardafwijking

Het veiligheidsprofiel was consistent met gegevens van eerdere studies; er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

Pediatrische patiënten

Het gebruik in de leeftijdsgroep van 4 tot 17 jaar wordt ondersteund door bewijs uit gecontroleerd onderzoek bij volwassenen en pediatrische [20 van 94 (21%)] patiënten. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen waren gelijkaardig bij pediatrische en volwassen patiënten. Het onderzoek liet de inclusie toe van patiënten van 2 jaar en ouder en men verwacht dat de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen gelijkaardig zullen zijn tot de minimumleeftijd van 2 jaar. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 4 jaar. Het effect op de lengte werd beoordeeld in onderzoek 044 (zie rubriek 5.1, extensieonderzoek 044).

Fase I/II-onderzoek HGT-GCB-068 werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van velaglucerase alfa EVT bij behandelingsnaïeve kinderen en adolescenten met de ziekte van Gaucher type 3 te onderzoeken. Dit was een multicentrische, open-label onderzoek waarin 60 eenheden/kg velaglucerase alfa gedurende 12 maanden aan 6 patiënten (2 tot 17 jaar oud bij opname) met een bevestigde diagnose van de ziekte van Gaucher type 3 eens per twee weken door middel van intraveneuze infusie werd toegediend.

In dit kleine, verkennend onderzoek stemden de niet-neurologische werkzaamheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van intraveneuze velaglucerase alfa bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 3 overeen met die waargenomen bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. Er was niets dat duidde op significante verbeteringen van de neurologische manifestaties van de ziekte van Gaucher type 3, behalve bij één patiënt in dit onderzoek.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met VPRIV in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Gaucher type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij kinderen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er waren geen duidelijke farmacokinetische verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten met de ziekte van Gaucher type I. Geen enkele proefpersoon in de farmacokinetische studies testte positief voor anti-velaglucerase alfa antistoffen op de dagen van farmacokinetische evaluatie. Bijgevolg was het niet mogelijk om het effect te evalueren van de antistoffenrespons op het farmacokinetisch profiel van velaglucerase alfa.

Absorptie

De concentratie velaglucerase alfa in het bloed steeg snel gedurende de eerste 20 minuten van de 60 minuten durende infusie, waarna deze stijging stabiliseerde. De C_{max} werd over het algemeen tussen 40 en 60 minuten na aanvang van de infusie bereikt. Na afloop van de infusie was er een snelle monofasische of bifasische daling van de concentratie velaglucerase alfa in het bloed met een gemiddelde $t_{1/2}$ tussen 5 en 12 minuten bij doseringen van 15, 30, 45, en 60 eenheden/kg.

Distributie

Velaglucerase alfa vertoonde bij benadering een lineair (d.w.z. eerste orde) farmacokinetisch profiel en de C_{max} en AUC stegen nagenoeg proportioneel t.o.v. de dosis in het dosisbereik van 15 tot 60 eenheden/kg. Het steady state verdelingsvolume bedroeg ongeveer 10% van het lichaamsgewicht. De hoge klaring van velaglucerase alfa in het bloed (gemiddeld 6,7 tot 7,6 ml/min/kg) stemt overeen met de snelle opname van velaglucerase alfa via de mannose-receptoren in de macrofagen.

Eliminatie

Het bereik van de velaglucerase alfa klaring bij pediatrische patiënten (N = 7, leeftijd tussen 4 en 17 jaar) bleef binnen het bereik van de klaringswaarden bij volwassen patiënten (N = 15, leeftijd tussen 19 en 62 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumcitraat dihydraat (E331)
Citroenzuur monohydraat (E330)
Polysorbaat 20 (E432)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gereconstitueerde en verdunde oplossing voor infusie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden gedurende gebruik en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber met een coating van fluorhars), zegel uit één stuk, en dekselkapje.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 en 25 injectieflacons. Iedere injectieflacon bevat 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

VPRIV moet gereconstitueerd en verdund worden en is uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie. Het is uitsluitend voor eenmalig gebruik en wordt toegediend met behulp van een 0,2 of 0,22 µm filter.

Er moet een aseptische methode worden gebruikt.

VPRIV moet als volgt worden bereid:

1. Het aantal injectieflacons dat moet worden opgelost, wordt bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de voorgeschreven dosis.
2. Het vereiste aantal injectieflacons wordt uit de koelkast genomen. Elke injectieflacon van 400 eenheden wordt gereconstitueerd met 4,3 ml steriel water voor injecties.
3. De injectieflacons moeten voorzichtig gemengd worden om op te lossen. De injectieflacons mogen niet geschud worden. Elke injectieflacon zal een te extraheren volume bevatten van 4,0 ml (100 eenheden/ml).
4. Alvorens over te gaan tot verdunning dient de oplossing in de injectieflacons visueel te worden geïnspecteerd; de oplossing dient helder tot licht opaalachtig en kleurloos te zijn; de oplossing mag niet gebruikt worden als deze verkleurd is of vreemde partikels bevat.
5. Het berekende volume van het geneesmiddel wordt uit het juiste aantal injectieflacons opgetrokken en het totale vereiste volume wordt verdund in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml

(0,9%) oplossing voor infusie. De verdunde oplossing moet voorzichtig gemengd worden. Het mag niet geschud worden. De infusie dient binnen de 24 uur vanaf het moment van reconstitutie te worden aangevangen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ierland
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/646/002
EU/1/10/646/005
EU/1/10/646/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2010
Datum van laatste verlenging: 23 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.