

Product Name	ELX/TEZ/IVA and IVA alone
Active substance	Elexacaftor/ tezacaftor /ivacaftor and Ivacaftor
Indication and conditions of use	<p>Combination therapy for Cystic fibrosis (CF) patients in critical need who are 12 years of age and older, homozygous for F508del (F/F genotypes).</p> <p><b>Strength and Route of Administration:</b> The ELX /TEZ/IVA regimen will be administered orally as 2 fixed-dose combination (FDC) tablets containing 100 mg ELX/50 mg TEZ/75 mg IVA in the morning and a monotablet of 150 mg IVA in the evening. The ELX/TEZ/IVA regimen (FDC in the morning and IVA in the evening) should be administered with fat-containing food.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><b>A patient's treating physician may submit a request for compassionate use. The request will be assessed by Vertex and patients in critical need that fulfill certain clinical criteria may be approved for this program.</b></p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Males and females, 12 years of age and older with confirmed diagnosis of CF.</li> <li>2. Patients who meet at least one of the following criteria regarding previous treatment with Orkambi and/or Symkevi (Criterion 2a or 2b):       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Orkambi and/or Symkevi is available to the patient: patients who have been treated with Orkambi and/or Symkevi for at least 6 months</li> <li>b. Only Orkambi is available to the patient:           <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) patients who have been treated with Orkambi for at least 6 months, or</li> <li>(2) patients who have been treated with Orkambi for less than 6 months due to discontinuation following a respiratory adverse event (AE), or</li> <li>(3) patients who have NOT been treated with Orkambi because of a drug-drug interaction with a chronic treatment with an essential sensitive CYP3A substrate or a CYP3A substrate with a narrow therapeutic index.</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. Patients who meet at least 1 of the following criteria:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• The percent predicted forced expiratory volume in 1 second (ppFEV1) is &lt;30 for a minimum of 60 consecutive days before the date of completion of the request form, OR</li> <li>• The ppFEV1 is ≥30 and &lt;40 for a minimum of 60 consecutive days before the date of completion of the request form AND           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ have a rapid decline of lung function, defined as at least a 20% relative decrease in ppFEV1 in the last 6 months,</li> <li>○ OR have ≥6 pulmonary exacerbations (PEs) in the last 12 months.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>4. Able to understand and comply with treatment requirements, restrictions, and instructions (as judged by the treating physician).</li> </ol> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients currently receiving invasive mechanical ventilation.</li> <li>2. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Patients with Child-Pugh Class B are also excluded unless there is a clear medical need and the benefits for ELX/TEZ/IVA outweigh the risks, according to the physician.</li> <li>3. History of advanced liver disease with or without hepatic impairment that, in the opinion of the treating physician, might pose undue risk in administering ELX/TEZ/IVA to the patient.</li> <li>4. Any of the following abnormal laboratory values during the eligibility assessment:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;5 × upper limit of normal (ULN) alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST)</li> <li>• &gt;3 × ULN ALT or AST with &gt;2 × ULN total bilirubin</li> </ul> </li> </ol>
---	--

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>5. History of any other comorbidity that, in the opinion of the treating physician, might pose undue risk in administering ELX/TEZ/IVA to the patient, including patients who discontinued Symkevi primarily for safety and/or tolerability reasons.</p> <p>6. History of solid organ or hematological transplantation.</p> <p>7. Known history of alcohol or drug abuse in the past year, including but not limited to cannabis, cocaine, and opiates.</p> <p>8. Ongoing or prior participation in an investigational drug study within 5 terminal half-lives of the previous investigational study drug or 30 days, whichever is longer, of first administration of ELX/TEZ/IVA.</p> <p>9. Sexually active patients of reproductive potential who are not willing to use appropriate contraception methods approved by the treating physician.</p> <p>10. Patients who are pregnant.</p> <p>11. Patients eligible for participation in ongoing clinical studies evaluating ELX/TEZ/IVA or another drug product in the same indication.</p> <p>12. Patients who are not adherent to prescribed treatment with Orkambi or Symkevi.</p> <p>13. Patients who can be treated satisfactorily with an alternative approved medicinal product.</p> <p>If the patient is approved by Vertex for the program, he/she will have to sign an informed consent form (ICF). The treating physician will then submit a request to enroll the patient in the program to the responsible physician (Pr Dr De Wachter or Dr Siel Daelemans).</p> <p>Request for patient inclusion will be assessed by Vertex and only patients in critical need that meet inclusion/exclusion criteria will be approved.</p> <p>The responsible physician will communicate the outcome of the review to the requesting physician</p> <p>The product can only be ordered when a positive decision from both Vertex and the responsible physician has been received.</p> <p>A patient should be permanently discontinued from the MAP if they have a lung transplant.</p> <p>ELX/TEZ/IVA treatment should be interrupted or permanently discontinued for any of the following reasons:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A patient develops a medical condition that requires prolonged concomitant therapy with a medication that is not recommended for administration concomitantly with ELX/TEZ/IVA or prolonged interruption of ELX/TEZ/IVA.</li> <li>• A patient has an AE that places him/her at immediate risk, and discontinuation of ELX/TEZ/IVA treatment and withdrawal from the MAP are considered necessary.</li> <li>• A patient is noncompliant with the MAP requirements.</li> </ul>
---	--

<p>Duration of the program</p>	<p>The program will start once all the required approvals will be in place and will run until reimbursement decision is taken, whatever it is (reimbursed or not)</p> <p>Vertex reserves the right to terminate the program, cease inclusion of new patients or cease supply of the Product at any time in accordance with applicable law, and including but not limited to in the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Marketing authorization for the Product is denied,</li> <li>- The supplier withdraws the marketing authorization application for the Product or decides that it will not commercialize the Product in Belgium,</li> <li>- A satisfactory alternative treatment option becomes available in Belgium.</li> </ul>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The patients will have access to treatment only <i>via</i> their treating physician. Eligibility must be reviewed and documented by the treating physician and assessed by the responsible physician before Vertex reviews the request. The responsible physician will give advice in writing as soon as possible, expected within one week. If approved by the responsible physician, Vertex will review the request, and provide a response within 7 days after the completed request is received.</p> <p>Vertex will make all efforts to expedite patient requests as applicable to facilitate access to ELX/TEZ/IVA for all eligible patients. If the patient is approved by Vertex, Vertex will provide drug to the treating physician for dispensation to the patient. The order normally arrives within 3-5 business days following Vertex approval of the patient and the drug order being placed.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Michel Hooiveld          Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) BV          Leidsevaart 20          2013 HA Haarlem          The Netherlands          tel +31 23 799 1603          mob +31 6 25161110          michel_hooiveld@vrtx.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused product should be returned to the site/treating physician for destruction.</p>

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Patients will be monitored for possible side effects during the program. They should contact the program doctor or the primary care provider as soon as possible in case of medical problem, side effect, or a change in medical condition or health. Patients should seek immediate medical treatment in case they are unable to contact the program doctor, or the primary care provider and they feel it is an emergency. Possible risks and discomforts are listed below; however, there may be other risks and side effects that are not yet known.</p> <p><b>Risks associated with Elexafactor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) triple combination therapy (referred to as ELX/TEZ/IVA):</b></p> <p>To date, ELX/TEZ/IVA has been administered to more than 600 clinical trial participants with cystic fibrosis age 6 years and greater. In addition, ELX has been administered alone or in combination with TEZ/IVA to approximately 200 healthy volunteers.</p> <p>The side effects associated with ELX /TEZ/IVA are listed or described in the text below. For the listed side effects, the percentages of people with cystic fibrosis in a large study who experienced these side effects are shown.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache (17%)</li> <li>• Diarrhea (13%)</li> <li>• Upper respiratory tract infection (common cold) (12%)</li> <li>• Increased liver enzymes in blood (may be a sign of a liver problem) (11%)</li> <li>• Rash (11%)</li> <li>• Stomach ache (10%)</li> <li>• Nasal congestion (9%)</li> </ul>
---	--

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased blood enzyme called creatine phosphokinase (may be a sign of a muscle problem) (9%)</li> <li>• Runny nose (8%)</li> </ul> <p><b>Safety Monitoring in This Program:</b> In some study participants treated with ELX /TEZ/IVA triple combination therapy, high liver enzymes in the blood have been observed. Elevated liver enzymes may be a sign of liver injury. These abnormal blood tests may get better after ELX/TEZ/IVA is stopped. A blood draw will be done to check for liver enzymes during the program. Other than lab test changes, symptoms of liver injury are not specific and may include loss of appetite, upset stomach, tiredness, pain in the right upper belly, vomiting, dark urine, and/or yellowing of the eyes or skin.</p> <p>In severe cases, significant liver injury can potentially become permanent and even be life-threatening. In patients with advanced liver disease (for example, cirrhosis and/or portal hypertension), there is a greater risk for worsening of liver function. The worsening of liver function can lead to a need for liver transplant.</p> <p>In some children or adolescents treated with IVA-containing regimens, abnormality of the eye lens (cataract) has been noted. A link between these medicines and cataracts is uncertain but cannot be excluded.</p> <p>In some study participants treated with ELX /TEZ/IVA triple combination therapy, increases in blood pressure have been observed. Blood pressure will be monitored during the program.</p> <p>In some study participants treated with ELX /TEZ/IVA triple combination therapy, rash has been observed. In study participants treated with ELX /TEZ/IVA, rash was more commonly seen in women, especially those taking hormones to prevent pregnancy. In some cases, the rashes were severe, required treatment, or led to stopping of ELX /TEZ/IVA. The rashes got better after ELX /TEZ/IVA was stopped.</p> <p>ELX /TEZ/IVA may contain a very small amount of lactose, a sugar found in dairy products. The amount of lactose in a single pill is roughly the same as the amount in one teaspoon of milk. This amount of lactose is unlikely to cause symptoms in people who have lactose intolerance.</p> <p><b>Reproductive Risks:</b> Patients should not become pregnant or father a baby while in this program because ELX /TEZ/IVA might affect an unborn baby. Women should not breastfeed a baby while in this program. Patients must agree to use a suitable method of birth control, from the time of signing consent until 90 days after the last dose of ELX /TEZ/IVA in this program.</p> <p><b>Program Procedure Risks:</b></p>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Spirometry:</b> When lungs are tested, patients may feel the need to cough, may feel short of breath or dizzy during or after the test. Patients can stop if feeling any of these.</li> <li>• <b>Blood sample collection:</b> When blood is taken with a needle, it may feel like a pinch. It will hurt for short time, and sometimes the place where the needle was put might feel sore or look bruised. Some people may experience dizziness, upset stomach, or fainting when their blood is drawn. There is a small risk of infection. If the pain or redness continues or gets worse, patients should call the program doctor.</li> </ul> <p><b>Drug Interaction Risks (medicines working with or against each other):</b> Almost all medicines can cause side effects. Many are mild, but some can sometimes become life threatening if they are not treated. The combination of ELX /TEZ/IVA and any other medications, dietary supplements, natural remedies, and vitamins could be harmful to the patient. There are certain herbal medications, like St. John’s Wort, and certain fruits and fruit juices (such as grapefruit, or products made from them) that must not be taken during the program.</p> <p><b>Unknown Risks</b> There may be side effects that are not yet known.</p>
--	--

Nom du produit	ELX /TEZ/IVA et IVA seul
Principe actif	Elexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor
Indication et conditions d'utilisation	<p>Le traitement combiné s'adresse aux patients atteints de mucoviscidose (MV) et en besoin impérieux de traitement, âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del (génotypes F/F).</p> <p><b>Concentration et voie d'administration :</b> le schéma thérapeutique ELX /TEZ/IVA sera administré par voie orale sous la forme de 2 comprimés d'association à dose fixe (ADF) contenant ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg le matin et d'un comprimé d'IVA 150 mg le soir. Le schéma thérapeutique ELX /TEZ/IVA (avec comprimés d'ADF le matin et comprimé d'IVA le soir) doit être administré lors de l'ingestion d'aliments contenant des matières grasses.</p>



<p>État de santé, délais et règles supplémentaires concernant la participation des patients</p>	<p><b>Le médecin traitant d'un patient peut déposer une demande d'usage compassionnel. La demande sera évaluée par Vertex, et les patients dont le besoin est réellement impérieux et correspondant à certains critères cliniques pourront être acceptés au sein de ce programme.</b></p> <p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients des deux sexes, âgés de 12 ans et plus avec un diagnostic confirmé de mucoviscidose.</li> <li>2. Patients qui remplissent au moins l'un des critères suivants concernant le traitement précédent par Orkambi et/ou Symkevi (Critère 2a ou 2b) :       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Le patient a accès à Orkambi et/ou Symkevi : patients qui ont été traités par Orkambi et/ou Symkevi pendant au moins 6 mois</li> <li>b. Le patient a accès uniquement à Orkambi :           <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) patients qui ont été traités par Orkambi pendant au moins 6 mois, ou</li> <li>(2) patients qui ont été traités par Orkambi pendant moins de 6 mois en raison d'une interruption après un événement indésirable (EI) de type respiratoire, ou</li> <li>(3) patients qui n'ont PAS été traités par Orkambi en raison d'une interaction médicamenteuse avec un traitement chronique par un substrat essentiel sensible du CYP3A ou un substrat du CYP3A ayant un index thérapeutique étroit.</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. Patients qui remplissent au moins l'un des critères suivants :       <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec un pourcentage le plus élevé prédit pour le volume expiratoire maximal par seconde (ppVEMS) &lt; 30 pendant au minimum 60 jours avant la date de remplissage du formulaire de demande, OU</li> <li>• Patients avec un ppVEMS ≥ 30 et &lt; 40 pendant un minimum de 60 jours consécutifs avant la date de remplissage du formulaire de demande ET           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ présentant un déclin rapide de la fonction pulmonaire, défini comme une diminution relative d'au moins 20 % du ppVEMS au cours des 6 derniers mois,</li> <li>○ OU ayant eu ≥ 6 exacerbations pulmonaires (PEs) au cours des 12 derniers mois.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>4. Patients capables de comprendre et de suivre les exigences, les contraintes et les instructions du traitement (selon l'avis du médecin traitant).</li> </ol> <p><b>Critères d'exclusion :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients recevant à l'heure actuelle une ventilation mécanique invasive.</li> <li>2. Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Les patients avec un score de Child-Pugh de classe B sont également exclus, sauf s'il existe un besoin médical évident et que les bénéfices du ELX /TEZ/IVA l'emportent sur les risques, selon le médecin.</li> <li>3. Tout antécédent de maladie avancée du foie, avec ou sans insuffisance hépatique, qui, selon l'avis du médecin traitant, pourrait constituer un risque excessif lors de l'administration de ELX /TEZ/IVA au patient. .</li> <li>4. L'une des valeurs de laboratoire anormales suivantes lors de l'évaluation d'admissibilité :</li> </ol>
---	---



	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 5 × la limite supérieure de la normale (LSN) pour le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou l'aspartate aminotransférase (ASAT)</li><li>• &gt; 3 × LSN pour l'ALAT ou l'ASAT avec &gt; 2 × LSN pour la bilirubine totale</li></ul>
--	--

<p>État de santé, délais et règles supplémentaires concernant la participation des patients</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Tout autre antécédent de comorbidité qui, selon l'avis du médecin traitant, pourrait constituer un risque excessif lors de l'administration de ELX /TEZ/IVA au patient, notamment pour les patients qui ont interrompu précocement Symkevi pour des raisons de sécurité d'emploi et/ou de tolérance.</li> <li>6. Antécédents de transplantation d'organe solide ou hématologique.</li> <li>7. Antécédents connus d'abus d'alcool ou de drogue au cours de l'année écoulée, y compris mais pas uniquement de cannabis, de cocaïne et d'opiacés.</li> <li>8. Participation, en cours ou précédente, à une étude de médicament expérimental dans les 5 demi-vies terminales de la précédente étude de médicament expérimental ou les 30 jours, selon l'éventualité la plus longue, suivant la première administration de ELX /TEZ/IVA.</li> <li>9. Patients des deux sexes actifs sexuellement, en mesure de procréer, refusant d'utiliser l'une des méthodes de contraception appropriées et approuvées par le médecin traitant.</li> <li>10. Patientes qui sont enceintes.</li> <li>11. Patients éligibles à la participation aux études cliniques en cours évaluant ELX /TEZ/IVA ou un autre médicament dans la même indication.</li> <li>12. Patients qui ne respectent pas la prescription du traitement par Orkambi ou Symkevi.</li> <li>13. Patients pouvant être traités de façon satisfaisante avec un autre médicament approuvé.</li> </ol> <p>Si Vertex approuve la participation du/de la patient(e) au programme, il/elle devra signer un formulaire de consentement éclairé (FCE). Le médecin traitant devra alors déposer une demande auprès du médecin responsable (Dr De Wachter ou le Dr Siel Daelemans) pour inscrire le/la patient(e) au programme.</p> <p>La demande d'inclusion des patients sera évaluée par Vertex et seuls les patients qui ont un réel besoin et qui répondent aux critères d'inclusion/critères d'exclusion seront acceptés.</p> <p>Le médecin responsable communiquera le résultat de l'évaluation au médecin demandeur.</p> <p>Le produit ne peut être commandé que si Vertex et le médecin responsable l'ont chacun décidé.</p> <p>Un patient effectuant une transplantation pulmonaire devrait arrêter le MAP de façon permanente.</p> <p>Le traitement ELX /TEZ/IVA doit être temporairement ou définitivement arrêté si l'une des raisons suivantes se présente :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un patient développe une pathologie médicale qui nécessite un traitement concomitant prolongé par un médicament non recommandé pour une administration en concomitance avec ELX /TEZ/IVA, ou une interruption prolongée de ELX /TEZ/IVA.</li> <li>• Un patient présente un EI qui le met en situation de risque immédiat, et l'interruption du traitement ELX /TEZ/IVA, ainsi que le retrait du MAP, sont jugés nécessaires.</li> </ul>
---	--



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un patient ne respecte pas les exigences du MAP.</li></ul>
--	--

Durée du programme	<p>Le programme commencera une fois que toutes les approbations requises seront en place et se poursuivra jusqu'à ce que la décision de remboursement soit prise, quelle qu'elle soit la décision (remboursement ou non).</p> <p>Vertex se réserve le droit de mettre fin au programme et de mettre un terme à l'inclusion de nouveaux patients ou à l'approvisionnement du produit à tout moment conformément à la législation applicable, y compris, mais sans s'y limiter, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit reçoit un refus ;</li> <li>- le fournisseur retire sa demande d'autorisation de mise sur le marché du produit, ou décide de ne pas commercialiser le produit en Belgique ;</li> <li>- un traitement alternatif satisfaisant est mis sur le marché en Belgique.</li> </ul>
Conditions de distribution	<p>Les patients auront accès au traitement <i>par l'intermédiaire</i> de leur médecin traitant uniquement. Les critères d'éligibilité doivent être examinés et documentés par le médecin traitant et évalués par le médecin responsable avant que Vertex vérifie la demande. Le médecin responsable donnera son avis par écrit dès que possible, probablement dans la semaine. En cas d'approbation par le médecin responsable, Vertex examinera la demande, et fournira une réponse dans les 7 jours après réception de la demande remplie.</p> <p>Vertex déploiera tous les efforts possibles pour accélérer les demandes des patients, le cas échéant pour faciliter l'accès à ELX/TEZ/IVA pour tous les patients éligibles. Si la participation du patient est approuvée par Vertex, Vertex fournira le médicament au médecin traitant, qui le remettra au patient. La commande arrive normalement dans les 3 à 5 jours ouvrables après que Vertex a approuvé la demande pour le patient et que la commande de médicament a été passée.</p>
Responsable du programme	<p>Michel Hooiveld Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) BV Leidsevaart 20 2013 HA Haarlem Pays-Bas Tél +31 23 799 1603 GSM +31 6 25161110 michel_hooiveld@vrtx.com</p>
Modalités de mise au rebut	<p>Tout produit non utilisé doit être restitué au centre ou au médecin traitant en vue de sa destruction.</p>

<p>Informations pour enregistrer les cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu</p>	<p>Les patients seront surveillés en cas d'éventuels effets secondaires tout au long du programme. Ils doivent contacter le médecin du programme ou le prestataire de soins primaires dès que possible en cas de problème médical, d'effet secondaire ou d'évolution de la maladie ou de l'état de santé. S'ils ne parviennent pas à contacter le médecin du programme ou le prestataire de soins primaires et pensent qu'il s'agit d'une urgence, les patients doivent immédiatement consulter un médecin pour recevoir un traitement médical. Les risques et désagréments éventuels sont présentés ci-dessous ; cependant, il peut exister d'autres risques et effets secondaires qui ne sont pas encore connus.</p> <p><b>Risques associés au traitement combiné triple élexacaftor ( ELX)/tézacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA) (ci-après dénommé ELX /TEZ/IVA) :</b></p> <p>À ce jour, ELX/TEZ/IVA a été administré à plus de 600 participants d'études cliniques atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.. En outre, ELX a été administré, seul ou en traitement combiné à TEZ/IVA, à environ 200 volontaires en bonne santé.</p> <p>Les effets secondaires associés à ELX /TEZ/IVA sont indiqués ou décrits dans la liste ci-dessous. À côté de chaque effet secondaire indiqué, se trouve le pourcentage de personnes atteintes de mucoviscidose (parmi les participants d'une vaste étude) ayant présenté cet effet secondaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête (17 %)</li> <li>• Diarrhée (13 %)</li> <li>• Infection des voies respiratoires supérieures (rhume) (12 %)</li> <li>• Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang (peut être le signe d'un problème au foie) (11 %)</li> <li>• Éruption cutanée (11 %)</li> <li>• Maux d'estomac (10 %)</li> <li>• Congestion nasale (9 %)</li> </ul>
---	---

<p>Informations pour enregistrer les cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de l'enzyme sanguine appelée créatine phosphokinase (peut être le signe d'un problème musculaire) (9 %)</li> <li>• Écoulement nasal (8 %)</li> </ul> <p><b>Surveillance de la sécurité du programme :</b>        Chez certains patients participant à l'étude ayant reçu le traitement combiné triple ELX /TEZ/IVA, des taux élevés d'enzymes dans le sang ont été observés. Une élévation des taux d'enzymes hépatiques peut être le signe d'une lésions du foie. Ces résultats anormaux d'analyses de sang peuvent s'améliorer après l'arrêt de ELX /TEZ/IVA. Une prise de sang sera effectuée au cours du programme pour vérifier les taux d'enzymes hépatiques.        Outre les modifications au niveau des analyses de laboratoire, les symptômes de lésion hépatique ne sont pas spécifiques et peuvent comprendre une perte d'appétit, des maux d'estomac, de la fatigue, une douleur du côté supérieur droit du ventre, des vomissements, une urine foncée et/ou un jaunissement des yeux ou de la peau.</p> <p>Dans les cas sévères, des lésions importantes du foie peuvent potentiellement devenir irréversibles, voire mettre la vie en danger. Chez les patients atteints d'une maladie du foie avancée (par exemple, cirrhose et/ou hypertension portale), le risque de dégradation de la fonction du foie est accru. Une dégradation de la fonction du foie peut imposer une greffe de foie.</p> <p>Chez certains enfants ou adolescents traités par des schémas thérapeutiques contenant de l'IVA, une anomalie du cristallin de l'œil (cataracte) a pu être observée. Le lien entre ces médicaments et les cataractes demeure incertain mais il ne peut pas être exclu.</p> <p>Chez certains patients participant à l'étude ayant reçu le traitement combiné triple ELX/TEZ/IVA, une augmentation de la tension artérielle a été observée. La tension artérielle sera surveillée au cours du programme.</p> <p>Chez certains patients participant à l'étude ayant reçu le traitement combiné triple ELX /TEZ/IVA, des éruptions cutanées ont également été observées. Parmi les patients participant à l'étude traités par ELX /TEZ/IVA, les éruptions cutanées se remarquaient plus fréquemment chez les femmes, en particulier celles prenant des hormones pour éviter de débiter une grossesse. Dans certains cas, les éruptions cutanées ont été sévères et ont nécessité un traitement ou ont conduit à l'arrêt de ELX /TEZ/IVA. Les éruptions cutanées se sont améliorées après l'arrêt du traitement ELX /TEZ/IVA.</p> <p>ELX /TEZ/IVA peut contenir une très faible quantité de lactose, un sucre trouvé dans les produits laitiers. La quantité de lactose dans un seul comprimé est environ identique à celle d'une cuillère à café de lait. Il est improbable que cette quantité de lactose provoque des symptômes chez les personnes présentant une intolérance au lactose.</p> <p><b>Risques pour la reproduction :</b></p>
---	--

	<p>Les patientes ne doivent pas devenir enceintes et les patients ne doivent pas concevoir un enfant pendant leur participation à ce programme, car ELX /TEZ/IVA pourrait affecter l'enfant à naître. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant qu'elles participent à ce programme. Les patients doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception appropriée à compter de la signature du consentement et jusqu'à 90 jours suivant la dernière dose de ELX /TEZ/IVA prévue au programme.</p> <p><b>Risques liés aux procédures du programme :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Spirométrie</u> : lors des tests pulmonaires, les patients peuvent ressentir le besoin de tousser, se sentir essouffés ou ressentir des étourdissements pendant ou après le test. Si cela survient, les patients peuvent arrêter le test.</li> <li>• <u>Prélèvement d'échantillons de sang</u> : lorsque le sang est prélevé avec une aiguille, les patients peuvent éprouver une sensation de pincement. Cela fera mal pendant un bref moment, et l'endroit où l'aiguille a été introduite pourra éventuellement devenir douloureux ou ecchymosé. Certaines personnes peuvent ressentir des vertiges, des maux d'estomac, voire s'évanouir pendant une prise de sang. Il existe un faible risque d'infection. Si la douleur ou la rougeur persiste ou s'aggrave, les patients doivent appeler le médecin du programme.</li> </ul> <p><b>Risques d'interaction médicamenteuse (médicaments agissant ensemble ou les uns contre les autres) :</b></p> <p>Presque tous les médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. Beaucoup sont bénins, mais certains de ces effets ont une probabilité d'engager le pronostic vital s'ils ne sont pas traités. Le traitement combiné ELX /TEZ/IVA et tous les autres médicaments, compléments alimentaires, remèdes naturels, et même vitamines peuvent éventuellement nuire au/à la patient(e). Certains médicaments à base de plantes, par exemple le millepertuis, et certains fruits et jus de fruits (tels que le pamplemousse et les produits à base de pamplemousse) ne doivent pas être consommés pendant le programme.</p> <p><b>Risques inconnus</b></p> <p>Il peut exister des effets secondaires qui ne sont pas encore connus.</p>
--	---



Naam geneesmiddel	ELX /TEZ/IVA en alleen IVA
Naam actieve substantie	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en Ivacaftor
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Onderzoeksmedicatie voor patiënten met cystische fibrose (CF) met dringende behoeften van 12 jaar of ouder die homozygoot zijn voor F508del (F/F-genotypen).</p> <p><b>Sterkte en toedieningsweg:</b> De ELX /TEZ/IVA kuur wordt oraal ingenomen als 2 vaste dosiscombinatie (FDC) tabletten met 100 mg ELX /50 mg TEZ/75 mg IVA in de ochtend en een monotablet van 150 mg IVA in de avond. De ELX /TEZ/IVA kuur (FDC in de ochtend en IVA in de avond) moet worden toegediend met voedsel dat vet bevat.</p>

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><b>Een arts die de patiënt behandelt, kan een aanvraag indienen voor compassionate use. Het verzoek wordt door Vertex beoordeeld en patiënten met dringende behoeften, die aan bepaalde klinische criteria voldoen, kunnen worden goedgekeurd voor dit programma.</b></p> <p><b>Inclusiecriteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mannen en vrouwen van 12 jaar en ouder met bevestigde diagnose van CF.</li> <li>2. Patiënten die voldoen aan ten minste een van de volgende criteria met betrekking tot eerdere behandeling met Orkambi en/of Symkevi (criterium 2a of 2b):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Orkambi en/of Symkevi is beschikbaar voor de patiënt: patiënten die eerder behandeld zijn met Orkambi en/of Symkevi gedurende ten minste 6 maanden</li> <li>b. Alleen Orkambi is beschikbaar voor de patiënt:                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) patiënten die zijn behandeld met Orkambi gedurende ten minste 6 maanden, of</li> <li>(2) patiënten die zijn behandeld met Orkambi voor minder dan 6 maanden als gevolg van stopzetting na een respiratoire bijwerking (AE) of</li> <li>(3) patiënten die NIET zijn behandeld met Orkambi vanwege een interactie tussen geneesmiddelen met een chronische behandeling met een essentieel gevoelig CYP3A-substraat of een CYP3A-substraat met een nauwe therapeutische index.</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. Patiënten die aan minstens 1 van de volgende criteria voldoen:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (percent predicted forced expiratory volume in 1 second, ppFEV1) is &lt; 30 gedurende ten minste 60 opeenvolgende dagen vóór de datum van invulling van het aanvraagformulier, OF</li> <li>• De ppFEV1 is <math>\geq 30</math> en &lt; 40 voor ten minste 60 opeenvolgende dagen vóór de datum van invulling van het aanvraagformulier EN                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hebben een snelle afname van de longfunctie, gedefinieerd als minstens 20% relatieve afname in ppFEV1 in de afgelopen 6 maanden,</li> <li>○ OF hebben <math>\geq 6</math> pulmonaire exacerbaties (PExs) in de afgelopen 12 maanden.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>4. In staat om de vereisten, beperkingen en instructies van de behandeling te begrijpen en na te leven (naar het oordeel van de behandelend arts).</li> </ol> <p><b>Exclusiecriteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patiënten die momenteel invasieve mechanische ventilatie ontvangen.</li> <li>2. Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Patiënten met Child-Pugh-klasse B zijn ook uitgesloten, tenzij er een duidelijke medische nood is en de voordelen van ELX /TEZ/IVA volgens de arts opwegen tegen de risico's.</li> <li>3. Voorgeschiedenis van een geavanceerde leverziekte met of zonder leverinsufficiëntie die, naar het oordeel van de behandelend arts, een nodeloos risico zou inhouden bij toediening van de ELX /TEZ/IVA aan de patiënt.</li> <li>4. Eender welke van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden tijdens de geschiktheidsbeoordelingen:</li> </ol>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 5 x de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) van alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaat-aminotransferase (AST)</li><li>• &gt; 3 × ULN van ALT of AST met &gt; 2 × ULN van totale bilirubine</li></ul>
--	--

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>5. Voorgeschiedenis van eender welke comorbiditeit die, naar het oordeel van de behandelend arts, een nodeloos risico zou inhouden bij toediening van de ELX /TEZ/IVA aan de patiënt, waaronder patiënten die Symkevi hebben stopgezet, voornamelijk om veiligheids- of verdraagbaarheidsredenen.</p> <p>6. Voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan of bloedtransplantatie.</p> <p>7. Gekende voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar, onder andere cannabis, cocaïne en opiaten.</p> <p>8. Huidige of eerdere deelname aan een studie naar een onderzoeksgeneesmiddel binnen 5 terminale halfwaardetijden van het eerdere onderzoeksgeneesmiddel of 30 dagen, afhankelijk van wat langer is, vóór de eerste toediening van ELX /TEZ/IVA.</p> <p>9. Seksueel actieve patiënten in de vruchtbare leeftijd die niet bereid zijn om passende voorbehoedsmiddelen te gebruiken, goedgekeurd door de behandelend arts.</p> <p>10. Patiënten die zwanger zijn.</p> <p>11. Patiënten die geschikt zijn voor deelname aan klinische studies ter beoordeling van ELX /TEZ/IVA of een geneesmiddel in dezelfde indicatie.</p> <p>12. Patiënten die zich niet houden aan de voorgeschreven behandeling met Orkambi of Symkevi.</p> <p>13. Patiënten die naar tevredenheid kunnen worden behandeld met een ander goedgekeurd geneesmiddel.</p> <p>Als de patiënt voor het programma is goedgekeurd door Vertex moet hij/zij een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen (informed consent form, ICF). De behandelende arts zal vervolgens bij de verantwoordelijke arts (Prof. Dr. de Wachter of Dr Siel Daelemans) een aanvraag indienen voor inschrijving van de patiënt in het programma.</p> <p>Het verzoek tot inclusie voor patiënten zal worden beoordeeld door Vertex en alleen patiënten met kritieke behoefte die voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria zullen worden goedgekeurd.</p> <p>De verantwoordelijke arts zal de uitkomst van de beoordeling aan de aanvragende arts communiceren</p> <p>Het geneesmiddel kan enkel worden besteld wanneer een positief besluit van zowel Vertex als de verantwoordelijke arts is ontvangen.</p> <p>Een patiënt moet definitief uit het MAP gehaald worden als hij/zij een longtransplantatie krijgt.</p> <p>De behandeling met ELX /TEZ/IVA moet onderbroken of blijvend stopgezet worden om eender welk van de volgende redenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een patiënt krijgt een medische aandoening die langdurige gelijktijdige behandeling met een geneesmiddel vereist dat niet is aanbevolen voor toediening met ELX /TEZ/IVA of langdurige onderbreking van ELX /TEZ/IVA.</li> </ul>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"><li>• een patiënt heeft een bijwerking waardoor hij/zij een onmiddellijk risico loopt en waardoor stopzetting van de behandeling met ELX /TEZ/IVA en terugtrekking uit het MAP noodzakelijk worden geacht.</li><li>• een patiënt leeft de vereisten van het MAP niet na.</li></ul>
--	--

<p>Looptijd</p>	<p>Het programma begint zodra alle vereiste goedkeuringen aanwezig zijn en loopt tot het besluit voor vergoeding wordt genomen, wat besluit het ook is (vergoed of niet)</p> <p>Vertex behoudt zich het recht voor om op elk moment het programma te beëindigen, inclusie van nieuwe patiënten te staken of levering van het geneesmiddel in overeenstemming met toepasselijke wetgeving te staken en, inclusief maar niet beperkt tot, in de volgende omstandigheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de verkoopvergunning voor het geneesmiddel is geweigerd,</li> <li>- de leverancier trekt het verzoek tot het op de markt brengen van het geneesmiddel in of besluit dat hij het geneesmiddel niet in België wil commercialiseren,</li> <li>- er komt een bevredigende alternatieve behandeling beschikbaar in België.</li> </ul>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>De patiënt krijgt alleen toegang tot de behandeling <i>via</i> zijn/haar behandelend arts. Geschiktheid moet worden beoordeeld en gedocumenteerd door de behandelend arts en beoordeeld door de verantwoordelijke arts, voordat Vertex de aanvraag beoordeelt. De verantwoordelijke arts zal zo spoedig mogelijk, naar verwachting binnen één week, schriftelijk advies geven. Indien goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal Vertex de aanvraag beoordelen en geeft binnen 7 dagen nadat de ingevulde aanvraag is ontvangen uitsluitsel.</p> <p>Vertex zal alles in het werk stellen om de verzoeken van de patiënten indien van toepassing te versnellen om toegang tot ELX /TEZ/IVA te faciliteren voor alle geschikte patiënten. Als de patiënt door Vertex goedgekeurd wordt, zal Vertex het geneesmiddel aan de behandelend arts leveren voor verstrekking aan de patiënt. De bestelling arriveert normaal gesproken binnen 3-5 werkdagen na de goedkeuring van de patiënt door Vertex en de plaatsing van de bestelling van de medicatie.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>Michel Hooiveld          Vertex Pharmaceuticals (Nederland) BV          Leidsevaart 20          2013 HA Haarlem          Nederland          tel +31 23 799 1603          mob +31 6 25161110          michel_hooiveld@vrtx.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Al het niet-gebruikte geneesmiddel moet voor vernietiging aan het onderzoekscentrum/de behandelend arts worden geretourneerd.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Patiënten worden tijdens het programma gevolgd voor mogelijke bijwerkingen. Zij dienen in geval van een medisch probleem, een bijwerking of een verandering in de medische aandoening of gezondheid zo snel mogelijk contact op te nemen met de arts van het programma of de primaire zorgverlener. Patiënten moeten onmiddellijk medische behandeling zoeken in geval zij niet in staat zijn om contact te krijgen met de arts van het programma of de primaire zorgverlener, en ze van mening zijn dat er sprake is van een noodgeval. Mogelijke risico's en ongemakken staan hieronder vermeld. Er kunnen echter andere risico's en bijwerkingen zijn die nog niet gekend zijn.</p> <p><b>Risico's in verband met Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (OVA) drievoudige onderzoeksmedicatie (aangeduid als ELX/TEZ/IVA):</b></p> <p>Tot op heden is ELX/TEZ/IVA toegediend aan meer dan 600 deelnemers in klinische studies met cystische fibrose 6 jaar en ouder. Daarnaast is ELX alleen of in combinatie met TEZ/IVA toegediend aan ongeveer 200 gezonde vrijwilligers.</p> <p>De bijwerkingen van ELX /TEZ/IVA worden in de onderstaande tekst vermeld of beschreven. Voor de vermelde bijwerkingen worden de percentages aangegeven van mensen met cystische fibrose die last kregen van deze bijwerkingen in een grootschalige studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hoofdpijn (17%)</li> <li>• diarree (13%)</li> <li>• infectie van de bovenste luchtwegen (algemene verkoudheid) (12%)</li> <li>• verhoogde leverenzymen in het bloed (kan een teken zijn van een leverprobleem) (11%)</li> <li>• huiduitslag (11%)</li> <li>• buikpijn (10%)</li> <li>• neusverstopping (9%)</li> <li>• verhoogde bloedenzymen, creatinefosfokinase genaamd (kan een teken zijn van een spierprobleem) (9%)</li> <li>• loopneus (8%)</li> </ul> <p><b>Veiligheidsopvolging in dit programma:</b></p> <p>Bij sommige deelnemers aan de studie die behandeld werden met ELX TEZ/IVA drievoudige onderzoeksmedicatie zijn verhoogde leverenzymen in het bloed waargenomen. Verhoogde leverenzymwaarden kunnen duiden op een leverletsel. Deze afwijkende bloedtests kunnen beter worden nadat ELX /TEZ/IVA wordt gestopt. Er wordt tijdens het programma een bloedafname uitgevoerd om te controleren op leverenzymen.</p> <p>Afgezien van veranderingen in laboratoriumtestwaarden, zijn de symptomen van leverbeschadiging niet specifiek en kan het gaan om verlies van eetlust, maagklachten, vermoeidheid, pijn rechtsboven in de buik, braken, donkere urine en/of geelkleuring van de ogen of huid.</p> <p>In ernstige gevallen kan een aanzienlijk leverletsel mogelijks blijvend en zelfs levensbedreigend worden. Bij patiënten met een gevorderde leveraandoening (bijvoorbeeld cirrose en/of portale hypertensie) is er een groter risico op een</p>
---	---

	<p>verslechtering van de leverfunctie. De verslechtering van de leverfunctie kan ertoe leiden dat een levertransplantatie noodzakelijk is.</p> <p>Bij sommige kinderen of adolescenten, die met IVA-bevattende kuren behandeld werden, zijn afwijkingen van de ooglenzen (staar) gemeld. Het verband tussen deze geneesmiddelen en staar is niet zeker, maar kan niet worden uitgesloten.</p> <p>Bij sommige deelnemers aan de studie die behandeld werden met ELX /TEZ/IVA drievoudige onderzoeksmedicatie werden verhogingen van de bloeddruk waargenomen. De bloeddruk wordt tijdens het programma gevolgd.</p> <p>Bij sommige deelnemers aan de studie die behandeld werden met ELX /TEZ/IVA drievoudige onderzoeksmedicatie werd huiduitslag waargenomen. Bij deelnemers aan de studie die behandeld werden met ELX /TEZ/IVA kwam huiduitslag vaker voor bij vrouwen, vooral bij vrouwen die hormonen gebruiken ter voorkoming van zwangerschap. In sommige gevallen was de huiduitslag ernstig en was behandeling nodig of leidde deze tot stopzetting van ELX /TEZ/IVA. De huiduitslag verbeterde nadat ELX /TEZ/IVA werd gestopt.</p> <p>ELX /TEZ/IVA kan een hele kleine hoeveelheid lactose bevatten, een suiker die in zuivelproducten voorkomt. De hoeveelheid lactose in één enkele pil is ongeveer dezelfde als de hoeveelheid in één theelepel melk. Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheid lactose symptomen teweegbrengt bij mensen met een lactose-intolerantie.</p> <p><b>Risico voor de voortplanting:</b>        Patiënten mogen niet zwanger worden of een kind verwekken terwijl ze aan dit programma deelnemen, omdat ELX /TEZ/IVA invloed kan hebben op een ongeboren baby. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven terwijl ze aan dit programma deelnemen. Patiënten moeten instemmen met het gebruik van een geschikte methode van anticonceptie, vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot 90 dagen na de laatste dosis ELX /TEZ/IVA in dit programma.</p> <p><b>Risico's van de programmaprocedures:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Spirometrie:</b> wanneer de longen worden getest, kunnen patiënten tijdens of na de test de behoefte voelen om te hoesten, zich kortademig of duizelig voelen. Patiënten kunnen stoppen als ze een van deze klachten krijgen.</li> <li>• <b>Bloedafname:</b> wanneer er bloed wordt afgenomen met een naald, kan dit pijn doen. Het doet even zeer en soms voelt de plek waar de naald is ingebracht pijnlijk of vormt zich een blauwe plek. Sommige mensen hebben last van duizeligheid, maagklachten of flauwvallen wanneer er bloed bij hen wordt afgenomen. Er bestaat een klein risico op infectie. Als de pijn of roodheid aanhoudt of erger wordt, moeten patiënten de arts van het programma opbellen.</li> </ul> <p><b>Risico's van geneesmiddeleninteractie (geneesmiddelen die samenwerken of elkaar tegenwerken):</b></p>
--	--



	<p>Bijna alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Veel bijwerkingen zijn licht, maar sommige kunnen soms levensbedreigend worden als ze niet behandeld worden. De combinatie van ELX /TEZ/IVA en eventuele andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke geneesmiddelen en vitamines kunnen schadelijk zijn voor de patiënt. Er zijn bepaalde plantaardige geneesmiddelen, zoals sint-janskruid en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals pomelmoes of producten gemaakt met pomelmoes) die tijdens het programma niet gebruikt mogen worden.</p>
--	--