

Product Name	VX-445/TEZ/IVA and IVA alone
Active substance	VX-445 / 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, heterozygous for <i>F508del</i> and a minimal function (MF) mutation (F/MF genotypes)</p> <p><b>Strength and Route of Administration:</b> The VX-445/TEZ/IVA regimen will be administered orally as 2 fixed-dose combination (FDC) tablets containing 100 mg VX-445/50 mg TEZ/75 mg IVA in the morning and a monotablet of 150 mg IVA in the evening. The VX-445/TEZ/IVA regimen (FDC in the morning and IVA in the evening) should be administered with fat-containing food.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<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 have F/MF genotypes (Eligible MF <i>CFTR</i> Mutations) AND 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;40 for a minimum of 2 months before the date of completion of the request form, OR</li> <li>• Documentation of being active on a lung transplant waiting list or documentation of being evaluated for lung transplantation but deemed unsuitable because of contraindications.</li> </ul> </li> <li>3.. 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 the benefits for VX 445/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 VX-445/TEZ/IVA to the patient. At present time, hepatic impairment studies for VX-445/TEZ/IVA have not been conducted and the treating physician should carefully weigh the risks and benefits of treatment in patients with history of advanced liver disease.</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 VX-445/TEZ/IVA to the patient.</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 VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA or another drug product in the same indication.</p> <p>12. 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).</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>VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA or prolonged interruption of VX-445/TEZ/IVA.</li> <li>• A patient has an AE that places him/her at immediate risk, and discontinuation of VX-445/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 VX-445/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 VX-445 (elexacaftor; ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) triple combination therapy (referred to as VX-445/TEZ/IVA):</b></p> <p>To date, VX-445/TEZ/IVA has been administered to more than 500 clinical trial participants with cystic fibrosis. In addition, VX-445 has been administered alone or in combination with TEZ/IVA to approximately 200 healthy volunteers. The side effects associated with VX-445/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></p> <p>In some study participants treated with VX-445/TEZ/IVA triple combination therapy, high liver enzymes (called ALT or AST) in the blood have been observed. The very high levels of these tests could lead to stopping VX-445/TEZ/IVA. These abnormal blood tests may get better after VX-445/TEZ/IVA is stopped. In some severe cases, high liver enzymes may be a sign of liver injury and can become permanent and even be life-threatening. A blood draw will be done to check for liver enzymes during the program.</p> <p>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 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 VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA triple combination therapy, rash has been observed. In study participants treated with VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA. The rashes got better after VX-445/TEZ/IVA was stopped.</p> <p>VX-445/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></p> <p>Patients should not become pregnant or father a baby while in this program because VX-445/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 VX-445/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</li> </ul>
---	---

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.

**Drug Interaction Risks (medicines working with or against each other):**

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 VX-445/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.

**Unknown Risks**

There may be side effects that are not yet known.

Nom du produit	VX-445/TEZ/IVA et IVA seul
Principe actif	VX-445/tezacaftor/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, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation de la fonction minimale (FM) (génotypes F/FM).</p> <p><b>Concentration et voie d'administration :</b> le schéma thérapeutique VX-445/TEZ/IVA sera administré par voie orale sous la forme de 2 comprimés d'association à dose fixe (ADF) contenant VX-445 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg le matin et d'un comprimé d'IVA 150 mg le soir. Le schéma thérapeutique VX-445/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>
État de santé, délais et règles supplémentaires concernant la participation des patients	<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 ayant un génotype F/FM (mutations FM et <i>CFTR</i> éligibles) ET remplissant au moins l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le pourcentage le plus élevé prédit pour le volume expiratoire maximal par seconde (ppVEMS) est &lt;40 pendant au minimum 2 mois avant la date de remplissage du formulaire de demande, OU</li> <li>• Preuve documentée de présence active sur une liste d'attente pour transplantation pulmonaire, ou preuve d'évaluation pour transplantation pulmonaire mais jugée inappropriée pour cause de contre-indications.</li> </ul> </li> <li>3. 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 de la classe B de Child-Pugh sont également exclus à moins que les bénéfices attendus de l'administration de VX-445/TEZ/IVA ne soient supérieurs aux risques, selon l'avis du médecin.</li> </ol>

<p>État de santé, délais et règles supplémentaires concernant la participation des patients</p>	<p>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 VX-445/TEZ/IVA au patient. Actuellement, aucune étude portant sur l'insuffisance hépatique dans le cadre de l'administration de VX-445/TEZ/IVA n'a été menée. Le médecin traitant doit évaluer attentivement les risques et les bénéfices du traitement si son ou ses patient(s) a/ont des antécédents de maladie hépatique avancée.</p> <p>4. L'une des valeurs de laboratoire anormales suivantes lors de l'évaluation d'admissibilité :</p> <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>5. Tout autre antécédent de comorbidité qui, selon l'avis du médecin traitant, pourrait constituer un risque excessif lors de l'administration de VX-445/TEZ/IVA au patient.</p> <p>6. Antécédents de transplantation d'organe solide ou hématologique.</p> <p>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.</p> <p>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 VX-445/TEZ/IVA.</p> <p>9. Patients des deux sexes actifs sexuellement, en âge de procréer, refusant d'utiliser l'une des méthodes de contraception appropriées et approuvées par le médecin traitant.</p> <p>10. Patientes qui sont enceintes.</p> <p>11. Patients éligibles à la participation aux études cliniques en cours évaluant VX-445/TEZ/IVA ou un autre médicament pour la même indication.</p> <p>12. Patients pouvant être traités de façon satisfaisante avec un autre médicament approuvé.</p> <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) pour inscrire le/la patient(e) au programme.</p> <p>Les demandes d'inclusion seront évaluées par Vertex et seuls les patients dont le besoin est impérieux et qui répondent aux critères d'inclusion et 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>État de santé, délais et règles supplémentaires concernant la participation des patients</p>	<p>Le traitement VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA, ou une interruption prolongée de VX-445/TEZ/IVA.</li> <li>• Un patient présente un EI qui le met en situation de risque immédiat, et l'interruption du traitement VX-445/TEZ/IVA, ainsi que le retrait du MAP, sont jugés nécessaires.</li> <li>• Un patient ne respecte pas les exigences du MAP.</li> </ul>
<p>Durée du programme</p>	<p>Le programme commencera une fois que toutes les approbations requises seront obtenues et se prolongera jusqu'à ce qu'une décision quant au remboursement soit prise, quelle qu'elle soit (remboursement ou non-remboursement).</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 en vigueur, 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>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>Les patients auront accès au traitement <i>par l'intermédiaire</i> de leur médecin traitant uniquement. L'admissibilité devra être examinée et documentée par le médecin traitant et évaluée par le médecin responsable avant que Vertex n'examine la demande. Le médecin responsable fera part de ses conseils par écrit dans les plus brefs délais, normalement sous une semaine. Si le médecin responsable approuve la demande, Vertex examinera la demande, et donnera sa réponse dans un délai de 7 jours suivant la réception de la demande complète. Vertex fera tous les efforts possibles pour accélérer la revue des demandes des patients afin de faciliter l'accès au VX-445/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. Une fois passée, la commande devrait être livrée dans les 3 à 5 jours ouvrés suivant l'acceptation du patient par Vertex.</p>
<p>Responsable du programme</p>	<p>Michel Hooiveld Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) BV Leidsevaart 20 2013HA Haarlem Pays-Bas Tél +31 23 799 1603 GSM +31 6 25161110 <a href="mailto:michel_hooiveld@vrtx.com">michel_hooiveld@vrtx.com</a></p>

Modalités de mise au rebut	Tout produit non utilisé doit être restitué au centre ou au médecin traitant en vue de sa destruction.
Informations pour enregistrer les cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu	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

<p>Informations pour enregistrer les cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu</p>	<p>soins primaires et pensent qu'il s'agit d'une urgence, les patients doivent demander un traitement médical immédiat. 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 VX-445 (elexacaftor ; ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA) (ci-après dénommé VX-445/TEZ/IVA) :</b></p> <p>À ce jour, VX-445/TEZ/IVA a été administré à plus de 500 patients atteints de mucoviscidose participant à l'essai clinique. En outre, VX-445 a été administré, seul ou en traitement combiné à TEZ/IVA, à environ 200 volontaires sains. Les effets secondaires associés à VX-445/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> <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></p> <p>Chez certains patients participant à l'étude ayant reçu le traitement combiné triple VX-445/TEZ/IVA, des taux élevés d'enzymes hépatiques (appelées ALAT ou ASAT) dans le sang ont été observés. Si des taux très élevés sont décelés lors de ces analyses, il est possible que le traitement par VX-445/TEZ/IVA soit interrompu. Une fois le traitement par VX-445/TEZ/IVA interrompu, il est possible que les taux anormaux observés lors des analyses de sang reviennent à la normale. Dans certains cas graves, des taux élevés d'enzymes hépatiques peuvent être le signe d'une lésion hépatique et devenir permanents ou engager le pronostic vital. Une prise de sang sera effectuée au cours du programme pour vérifier les taux d'enzymes hépatiques.</p> <p>Outre les modifications au niveau des tests de laboratoire, les symptômes de lésion hépatique ne sont pas spécifiques et peuvent comprendre une perte d'appétit, un estomac dérangé, 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>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 VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA, des éruptions cutanées ont également été observées. Parmi les patients participant à l'étude traités par VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA. Les éruptions cutanées se sont améliorées après l'arrêt du traitement VX-445/TEZ/IVA.</p> <p>VX-445/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> Les patientes ne doivent pas devenir enceintes ou concevoir un enfant pendant leur participation à ce programme, car VX-445/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 VX-445/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, le/la patient(e) peut ressentir le besoin de tousser, se sentir essoufflé(e) ou ressentir des étourdissements pendant ou après le test. Si cela survient, le/la patient(e) peut arrêter le test.</li> <li>• <u>Prélèvement d'échantillons de sang</u> : Lorsque le sang est prélevé avec une aiguille, le patient peut 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, le/la patient(e) doit 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 VX-445/TEZ/IVA et tous les autres médicaments, compléments alimentaires,</p>
--	---

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.

**Risques inconnus**

Il peut exister des effets secondaires qui ne sont pas encore connus.

Naam geneesmiddel	VX-445/TEZ/IVA en alleen IVA
Naam actieve substantie	VX-445 / tezacaftor /ivacaftor en Ivacaftor
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Combinatietherapie voor patiënten met cystische fibrose (CF) met dringende behoeften die 12 jaar of ouder zijn, heterozygoot zijn voor <i>F508del</i> en een minimale functie (MF) mutatie (F-/MF-genotypen) hebben</p> <p><b>Sterkte en toedieningsweg:</b> De VX-445/TEZ/IVA kuur wordt oraal ingenomen als 2 vaste dosiscombinatie (FDC) tabletten met 100 mg VX-445/50 mg TEZ/75 mg IVA in de ochtend en een monotablet van 150 mg IVA in de avond. De VX-445/TEZ/IVA kuur (FDC in de ochtend en IVA in de avond) moet worden ingenomen met vetrijk voedsel.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<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 met F-/MF-genotypen (geschikte MF <i>CFTR</i>-mutaties) EN die voldoen aan ten minste 1 van de volgende criteria: <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; 40 gedurende ten minste 2 maanden vóór de datum van invulling van het aanvraagformulier, OF</li> <li>• bewijs van het actief op een wachtlijst staan voor longtransplantatie of bewijs van geëvalueerd te zijn voor een longtransplantatie maar ongeschikt bevonden zijn vanwege contra-indicaties.</li> </ul> </li> <li>3. 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 worden ook uitgesloten, tenzij de voordelen van VX445/TEZ/IVA volgens de arts de risico's compenseren.</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 VX-445/TEZ/IVA aan de patiënt. Op dit moment zijn studies naar leverinsufficiëntie voor VX-445/TEZ/IVA nog niet uitgevoerd en de behandelend arts moet de risico's en voordelen van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van geavanceerde leverziekte zorgvuldig overwegen.</li> </ol>

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>4. Eender welke van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden tijdens de geschiktheidsbeoordelingen:</p> <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 x ULN van ALT of AST met &gt; 2 x ULN van totale bilirubine</li> </ul> <p>5. Voorgeschiedenis van eender welke comorbiditeit die, naar het oordeel van de behandelend arts, een nodeloos risico zou inhouden bij toediening van de VX-445/TEZ/IVA aan de patiënt.</p> <p>6. Voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan of hematologische transplantatie.</p> <p>7. Gekende voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar, onder andere maar niet beperkt tot 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 VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA of een ander geneesmiddel in dezelfde indicatie.</p> <p>12. 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) een aanvraag indienen voor inschrijving van de patiënt in het programma.</p> <p>Het verzoek om inclusie van een patiënt zal worden beoordeeld door Vertex, en alleen patiënten voor wie deelname van vitaal belang is en die voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria 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 VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA of langdurige onderbreking van VX-445/TEZ/IVA.</li><li>• een patiënt heeft een bijwerking waardoor hij/zij een onmiddellijk risico loopt en waardoor stopzetting van de behandeling met VX-445/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 blijft lopen totdat er een beslissing over vergoeding wordt genomen, wat die ook is (wel of geen vergoeding).</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 te staken volgens de toepasbare wet 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. De geschiktheid moet worden bekeken en gedocumenteerd door de behandelend arts en worden beoordeeld door de verantwoordelijke arts voordat Vertex het verzoek bekijkt. De verantwoordelijke arts zal zo snel mogelijk schriftelijk advies geven, naar verwachting binnen één week. Indien het verzoek wordt goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal Vertex het verzoek bekijken en een antwoord geven binnen de 7 dagen na ontvangst van het volledige verzoek. Vertex zal al het mogelijke doen om patientverzoeken, indien van toepassing, te versnellen om de toegang tot VX 445/TEZ/IVA voor alle geschikte patiënten te vergemakkelijken. Als de patiënt door Vertex wordt goedgekeurd, zal Vertex het geneesmiddel aan de behandelend arts leveren voor verstrekking aan de patiënt. De bestelling komt normaal gesproken aan binnen 3-5 werkdagen na goedkeuring door Vertex van de patiënt en na plaatsing van de bestelling van het geneesmiddel.</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 hulp 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 VX-445 (elexacaftor; ELX) /Tezacaftor (TEZ) /Ivacaftor (OVA) drievoudige combinatie therapie (aangeduid als VX-445/TEZ/IVA):</b></p> <p>Tot op heden is VX-445/TEZ/IVA toegediend aan meer dan 500 deelnemers met cystische fibrose in klinische studies. Daarnaast is VX-445 alleen of in combinatie met TEZ/IVA toegediend aan ongeveer 200 gezonde vrijwilligers. De bijwerkingen van VX-445/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 VX-445/TEZ/IVA drievoudige combinatie therapie zijn verhoogde leverenzymen (ALT of AST) in het bloed waargenomen. De zeer hoge concentraties van deze testen kunnen leiden tot stopzetting van VX-445/TEZ/IVA. Deze afwijkende bloedtesten kunnen verbeteren nadat VX-445/TEZ/IVA wordt gestopt. In sommige ernstige gevallen kunnen verhoogde leverenzymen wijzen op leverbeschadiging en dit kan permanent en zelfs levensbedreigend zijn. Er</p>
---	--

	<p>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>Bij sommige kinderen of adolescenten, die met IVA-bevattende kuren behandeld werden, zijn afwijkingen van de oog lens (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 VX-445/TEZ/IVA drievoudige combinatie therapie werden verhogingen van de bloeddruk waargenomen. De bloeddruk wordt tijdens het programma opgevolgd.</p> <p>Bij sommige deelnemers aan de studie die behandeld werden met VX-445/TEZ/IVA drievoudige combinatie therapie werd huiduitslag waargenomen. Bij deelnemers aan de studie die behandeld werden met VX-445/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 het tot stopzetting van VX-445/TEZ/IVA. De huiduitslag verbeterde nadat VX-445/TEZ/IVA werd gestopt.</p> <p>VX-445/TEZ/IVA kan een hele kleine hoeveelheid lactose bevatten, een suiker die in zuivelproducten voorkomt. De hoeveelheid lactose in één enkele pil is ongeveer hetzelfde 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></p> <p>Patiënten mogen niet zwanger worden of een kind verwekken terwijl ze aan dit programma deelnemen, omdat VX-445/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 VX-445/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> </ul>
--	--

• **Bloedafname:** 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.

**Risico's van geneesmiddeleninteractie (geneesmiddelen die samenwerken of elkaar tegenwerken):**

Bijna alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Veel bijwerkingen zijn licht, maar sommige kunnen soms levensbedreigend worden als ze niet behandeld worden. De combinatie van VX-445/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.

**Ongekende risico's**

Er kunnen bijwerkingen optreden die nog niet gekend zijn.