

Naam van product	ORKAMBI
Werkzame stof	lumacaftor / ivacaftor
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Indicatie: Behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar oud die homozygoot zijn voor de <i>F508del</i>-mutatie in het CFTR-gen.</p> <p>De toepasbare bevolking in België voor VX16-809-904 is: patiënten die VX15-809-110 voltooid hebben of patiënten in dringende nood die voldoen aan de geschiktheidscriteria die vermeld staan in de leidraad voor de arts voor VX16-809-904 (zie het tweede deel).</p> <p>Sterkte en toedieningsweg: lumacaftor (LUM) 100 mg/ivacaftor (IVA) 125 mg tabletten voor orale toediening aan proefpersonen van 6 tot en met 11 jaar</p> <p>Onderzochte dosis: LUM 200 mg om de 12 uur (q12h)/IVA 250 mg (q12h) (2 × LUM 100 mg/IVA 125 mg tablet q12h) voor proefpersonen van 6 tot en met 11 jaar</p>
Voorwaarden, uitstel en verdere regels voor deelname van patiënten	<p>Patiënten worden in dit programma ingeschreven op basis van de volgende criteria:</p> <p>Geschiktheidscriteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jongens en meisjes van 6 tot en met 11 jaar met bevestigde diagnose van CF 2. Homozygoot voor <i>F508del</i>; het historisch genotype moet gedocumenteerd zijn in het medisch dossier van de patiënt 3. Patiënten die aan minstens 1 van de volgende criteria voldoen: <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met CF in dringende nood <ul style="list-style-type: none"> o het hoogste percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (percent predicted forced expiratory volume in 1 second, ppFEV1) is < 40 in de 6 maanden vóór de datum van invulling van het aanvraagformulier, of o 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, of o snel en aanhoudend verlies van longfunctie, gedefinieerd als een relatieve vermindering van ppFEV1 van minstens 20% in de afgelopen 6 maanden die minstens 1 maand aanhield ondanks gepaste behandeling. - Patiënten die klinische studies met LUM/IVA afgerond hebben <ul style="list-style-type: none"> o die gepaste klinische studies met LUM/IVA (VX15-809-110) afgerond hebben en geen toegang kunnen krijgen tot het commerciële product omdat geen toestemming voor verkoop is gegeven en/of omdat de mogelijkheid van terugbetaling nog niet aanwezig is <ol style="list-style-type: none"> 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). <p>Ongeschiktheidscriteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patiënten die momenteel invasieve mechanische ventilatie ontvangen

	<p>2. Voorgeschiedenis van eender welke comorbiditeit die, naar het oordeel van de behandelend arts, een nodeloos risico zou inhouden bij toediening van de LUM/IVA-combinatietherapie aan de patiënt (bijv. voorgeschiedenis van geavanceerde leverziekte)</p> <p>3. Eender welke van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden tijdens de geschiktheidsbeoordelingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> * > 5 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) van alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaat-aminotransferase (AST) * > 3 x ULN van ALT of AST met > 2 x ULN van totale bilirubine <p>4. Voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan of bloedtransplantatie</p> <p>5. Gekende voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar, onder andere cannabis, cocaïne en opiaten</p> <p>6. Huidige of eerdere deelname aan een studie naar een onderzoeksgeneesmiddel (behalve klinische studies ter evaluatie van LUM/IVA) binnen 5 terminale halfwaardetijden van het eerdere onderzoeksgeneesmiddel of 30 dagen, afhankelijk van wat langer is, vóór de eerste toediening van LUM/IVA</p> <p>7. Patiënten die zwanger zijn</p> <p>8. Seksueel actieve vruchtbare patiënten moeten bereid zijn om gepaste anticonceptie toe te passen</p> <p>Indien de patiënt voldoet aan de geschiktheidscriteria, moet hij/zij een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen. Zodra de verantwoordelijke arts zal de verantwoordelijke persoon van het programma informeren zal het geneesmiddel besteld worden. De bestelling komt normaal gesproken binnen de 3-5 werkdagen aan.</p> <p>Verwijdering van patiënten</p> <p>Patiënten kunnen zich uit het MAP terugtrekken of patiënten kunnen naar het oordeel van de behandelend arts of door Vertex om veiligheidsredenen teruggetrokken worden. Behandelende artsen moeten alles in het werk stellen om (1) navraag te doen naar de reden van terugtrekking, (2) de patiënt te vragen om terug te keren voor een follow-upbezoek, en (3) eventuele niet-verdwenen bijwerkingen (adverse events, AE's) op te volgen.</p> <p>Patiënten moeten uit het MAP gehaald worden als ze een longtransplantatie krijgen.</p> <p>De behandeling met LUM/IVA kan tijdelijk of blijvend stopgezet worden om eender welk van de volgende redenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Een patiënt ontwikkelt een medische aandoening die langdurige gelijktijdige therapie met een verboden medicatie of langdurige onderbreking van LUM/IVA vereist. * Een patiënt ontwikkelt een bijwerking waardoor hij/zij een onmiddellijk risico loopt en waardoor stopzetting van de behandeling met LUM/IVA en terugtrekking uit het MAP noodzakelijk worden geacht. * Een patiënt leeft de vereisten van het MAP niet na. * Een patiënt voldoet aan de geschiktheidscriteria voor onderbreking van LUM/IVA vanwege toename van de transaminasewaarden (ALT of AST)
--	---

Duur van het programma	Het programma gaat van start zodra het goedgekeurd is door het FAGG; het duurt tot Orkambi 100 mg/125 mg in de handel verkrijgbaar wordt in België.
Voorwaarden van distributie	De patiënt krijgt er toegang toe via zijn/haar behandelend arts. Alle mogelijke patiënten moeten door de behandelend arts beoordeeld worden voor opname in het programma. Als ze voldoen aan de geschiktheidscriteria en door de verantwoordelijke arts worden goedgekeurd, dan wordt het geneesmiddel aan de behandelend arts verstrekt voor uitreiking aan de patiënt.
Verantwoordelijke persoon van het programma	Vertex Pharmaceuticals Incorporated vertegenwoordigd door: Michel Hooiveld Director Medical Affairs – Benelux Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. Florapark 3a 2012 HK Haarlem Nederland tel +31 23 820 0684 mob +31 6 25161110 michel_hooiveld@vrtx.com
Wijze van verwijdering	Het centrum personeel zal de patiënten instructies geven wanneer het gepast is om het geneesmiddel terug te geven of te vernietigen. Indien vernietiging in het centrum nodig is, moet de arts of de door hem/haar aangewezen persoon garanderen dat de materialen vernietigd worden overeenkomstig de geldende milieuvorschriften, het beleid van de instelling en eventuele speciale instructies van Vertex. De vernietiging moet op gepaste wijze gedocumenteerd worden.
De informatie voor registratie van vermoedelijke onverwachte ernstige ongewenste bijwerkingen	Alle gerelateerde bijwerkingen en gerelateerde ernstige bijwerkingen moeten aan Vertex gerapporteerd worden. De behandelend arts is er verantwoordelijk voor om de sponsor op de hoogte te stellen van alle gerelateerde bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en zwangerschappen binnen 24 uur na vaststelling hiervan. Voor het rapporteren van gerelateerde bijwerkingen/ernstige bijwerkingen moet het aangevraagde formulier voor verzameling van veiligheidsinformatie ingevuld en ingediend worden. Voor het rapporteren van zwangerschap moet het formulier voor verzameling van veiligheidsinformatie bij zwangerschap ingevuld en ingediend worden. Deze formulieren moeten voor nieuwe/eerste voorvalen gebruikt worden en ook om follow-upinformatie over eerder gerapporteerde voorvalen te rapporteren. Behandelende artsen worden gevraagd om follow-upinformatie te rapporteren zodra deze beschikbaar wordt, om te zorgen voor tijdige rapportering aan de gezondheidsinstanties. <u>Risico's van het gebruik van de LUM/IVA-combinatie:</u> Bijwerkingen waarvan gekend is dat ze bij patiënten van 12 jaar en ouder voorkwamen, staan hieronder vermeld. Bijwerkingen die optradën bij 10% of meer omvatten: <ul style="list-style-type: none">• Dyspneu (kortademigheid): 14%

	<ul style="list-style-type: none"> • Diarree: 11% • Misselijkheid: 10% • Abnormale ademhaling (beklemd gevoel op de borst): 10% <p>Bijwerkingen die optradën bij minder dan 10% omvatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pijn in de orofarynx (keelpijn): 9% • Infectie van de bovenste luchtwegen: 8% • Rinitis (ontsteking van de neus): 6% • Winderigheid (gas): 6% • Huiduitslag: 6% • Loopneus: 5% • Braken: 5% <p>Bijkomende bijwerkingen die zich voordoen bij meer dan 10% van de kinderen van 6 tot 11 jaar zijn onder meer: hoesten met sputum (18%), verstopte neus (17%), hoofdpijn (13%), maagpijn (13%) en verhoging van sputum (11%). Sommige proefpersonen met CF die met de LUM/IVA-combinatie behandeld werden, hadden abnormale leverwaarden bij hun bloedtesten. Deze testwaarden, ALT, AST en bilirubine geheten, hebben bij sommige proefpersonen (< 1%) geleid tot stopzetting van LUM/IVA. Bij deze proefpersonen verbeterden de leverwaarden na stopzetting van LUM/IVA. Testen van de lever van het kind worden tijdens de studie uitgevoerd.</p> <p>Potentiële symptomen van een leverletsel zijn niet specifiek en kunnen verlies van eetlust, ontstoken maag, vermoeidheid, pijn in de rechterkant van de bovenbuik, braken, donkere urine en/of vergeling van de ogen of de huid omvatten.</p> <p>In hele erge gevallen kan aanzienlijk leverletsel mogelijk blijvend worden en zelfs levensbedreigend zijn.</p> <p>Bij patienten met ernstige bestaande leverziekte (cirrose met portale hypertensie) is er een groter risico op verslechtering van de leverfunctie. De verslechtering van de leverfunctie kan encefalopathie (verwarring) veroorzaken of de dood tot gevolg hebben.</p> <p>Bij behandeling met de LUM/IVA-combinatie kunnen er bepaalde ademhalingssymptomen optreden, zoals kortademigheid en/of een beklemd gevoel op de borst. De meeste van deze voorvalen begonnen in de eerste week van behandeling. Deze ademhalingssymptomen kwamen vaker voor bij patiënten met een gebrekkige longfunctie. Deze ademhalingssymptomen kunnen ernstig zijn en kunnen leiden tot stopzetting van de behandeling, vooral bij patiënten met een slechte longfunctie.</p> <p>Er zijn onregelmatige of abnormale menstruatieperiodes waargenomen bij vrouwelijke patiënten die behandeld werden met de LUM/IVA-combinatie, met name bij degenen die hormonale anticonceptiemiddelen (de pil) gebruikten. Een afwijking van de ooglens (staar) zonder enig effect op het zicht is waargenomen bij sommige kinderen en adolescenten die behandeld werden met ivacaftor, een bestanddeel van Orkambi.</p> <p>Stijging van de bloeddruk werd waargenomen bij patiënten die behandeld</p>
--	--

	<p>werden met LUM/IVA.</p> <p>LUM/IVA bevat een hele kleine hoeveelheid lactose, 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>
--	--

Nom du produit	ORKAMBI
Principe actif	Lumacaftor/Ivacaftor
Indication et conditions d'utilisation	<p>Indication : Traitement de la mucoviscidose chez des patients âgés de 6 à 11 ans qui sont homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p> <p>La population concernée en Belgique pour l'étude VX16-809-904 est : les patients ayant achevé l'étude VX15-809-110 ou les patients en besoin impérieux et remplissant les critères d'admissibilité détaillés dans le document d'orientation du médecin pour l'étude VX16-809-904 (veuillez consulter la deuxième rubrique).</p> <p>Puissance et voie d'administration : lumacaftor (LUM) 100 mg/ivacaftor (IVA) cachets de 125 mg pour administration par voie orale chez des sujets âgés de 6 à 11 ans</p> <p>Dose étudiée : LUM 200 mg toutes les 12 heures (1x/12 h)/IVA 250 mg (1x/12 h) (2 × LUM 100 mg/IVA 125 mg en cachet 1x/12 h) pour les sujets âgés de 6 à 11 ans</p>
État de santé, délais et règles supplémentaires concernant la participation des patients	<p>Les patients seront recrutés dans ce programme sur base des critères suivants :</p> <p>Critères d'admissibilité</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Garçons et filles, âgés de 6 à 11 ans avec un diagnostic confirmé de mucoviscidose 2. Homozygotes pour <i>F508del</i> ; le génotype historique doit être documenté dans le dossier médical du patient 3. Patients qui remplissent au moins l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de mucoviscidose et en besoin impérieux <ul style="list-style-type: none"> o Le pourcentage le plus élevé prédit pour le volume expiratoire maximal seconde (ppVEMS) est < 40 dans les 6 mois précédant la date de remplissage du formulaire de demande, ou o 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, ou o Perte rapide et persistante de la fonction pulmonaire définie comme une diminution relative d'au moins 20 % du ppVEMS dans les 6 derniers mois et se maintenant durant au moins un mois malgré un traitement approprié. - Patients ayant achevé les études cliniques LUM/IVA <ul style="list-style-type: none"> o Ayant achevé les études cliniques LUM/IVA appropriées (VX15-809-110) et ne pouvant pas avoir accès au produit commercial parce que l'autorisation de mise sur le marché n'est pas obtenue et/ou parce que le remboursement n'est pas encore disponible 4. Capable de comprendre et de suivre les exigences, les contraintes et les instructions du traitement (selon l'avis du médecin traitant).

	<p>Critères de non-admissibilité</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients recevant à l'heure actuelle une ventilation mécanique invasive 2. Tout antécédent de comorbidité qui, selon l'avis du médecin traitant, pourrait constituer un risque excessif lors de l'administration au patient de la thérapie d'association LUM/IVA (par ex., antécédents de maladie hépatique avancée) 3. Une des valeurs de laboratoire anormales suivantes lors de l'évaluation d'admissibilité : <ul style="list-style-type: none"> * $> 5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) pour le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou l'aspartate aminotransférase (ASAT) * $> 3 \times$ LSN pour l'ALAT ou l'ASAT avec $> 2 \times$ LSN pour la bilirubine totale 4. Antécédents de transplantation d'organe solide ou hématologique 5. 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 6. Participation, en cours ou précédente, à une étude de médicament expérimental (à l'exception d'études cliniques évaluant LUM/IVA) 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 LUM/IVA 7. Patientes qui sont enceintes 8. Les patients sexuellement actifs et aptes à procréer doivent accepter d'utiliser une contraception appropriée <p>Si le patient remplit les critères d'admissibilité, il/elle devra signer un formulaire de consentement éclairé. Lorsque le médecin responsable informera le responsable du programme une commande de médicament sera complétée. La commande est normalement livrée dans les 3 à 5 jours ouvrés.</p> <p>Retrait des patients</p> <p>Les patients peuvent se retirer du projet d'observance du traitement (MAP), ils peuvent être retirés sur décision du médecin traitant ou par Vertex pour des raisons de sécurité. Les médecins traitants devraient faire tous les efforts possibles pour (1) se renseigner sur la raison du retrait, (2) demander au patient de revenir pour une visite de suivi et (3) assurer le suivi de tout événement indésirable (EI) non résolu.</p> <p>Un patient effectuant une transplantation pulmonaire devrait arrêter le MAP. Le traitement LUM/IVA doit être temporairement ou définitivement arrêté si l'une des raisons suivantes se présente :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Un patient développe un état médical nécessitant une thérapie concomitante de longue durée avec un médicament interdit ou nécessitant une interruption prolongée du LUM/IVA. * Un patient présente un EI qui le met en situation de risque immédiat, et l'interruption du traitement LUM/IVA et le retrait du MAP sont jugés nécessaires. * Un patient ne respecte pas les exigences du MAP. * Un patient présente une augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) correspondant aux critères d'interruption du LUM/IVA
--	--

Durée du programme	Le programme commencera dès qu'il sera approuvé par l'AFMPS et durera jusqu'à ce que l'orkambi 100 mg/125 mg soit commercialisé en Belgique.
Conditions de distribution	Les patients auront accès au médicament par l'intermédiaire de leur médecin traitant. Tous les patients potentiels seront évalués par le médecin traitant pour leur inclusion dans le programme. S'ils remplissent les critères d'admissibilité et que le médecin responsable donne un avis positif, le médicament sera fourni au médecin traitant pour être dispensé au patient.
Responsable du programme	<p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated représenté par :</p> <p>Michel Hooiveld Director Medical Affairs - Benelux Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. Florapark 3a 2012 HK Haarlem Pays-Bas Tél +31 23 820 0684 GSM +31 6 25161110 michel_hooiveld@vrtx.com</p>
Modalités de mise au rebut	Le personnel du centre informera les patients du moment approprié pour renvoyer ou détruire le médicament. Si la destruction au centre est demandée, le médecin ou la personne qu'il a désignée doit s'assurer que les matériaux sont détruits en accord avec les réglementations environnementales en vigueur, la politique institutionnelle et toute instruction spéciale fournie par Vertex. La destruction doit être correctement documentée.
Les informations pour enregistrer les cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu	<p>Tous les EI et EIG associés doivent être rapportés à Vertex. Le médecin traitant a la responsabilité d'aviser le promoteur dans les 24 heures de tout EI ou EIG associé, ou de toute grossesse.</p> <p>Pour rapporter les EI/EIG associés, le formulaire de récolte d'informations sollicitées sur la sécurité d'emploi doit être rempli et soumis. Pour rapporter une grossesse, le formulaire de récolte d'informations sur la sécurité en cas de grossesse doit être rempli et soumis. Ces formulaires doivent être utilisés pour les événements nouveaux/apparaissant ainsi que pour rapporter des informations de suivi concernant des événements rapportés précédemment.</p> <p>Les médecins traitants doivent rapporter les informations de suivi dès qu'elles sont disponibles, pour assurer un rapportage dans les temps aux autorités sanitaires.</p> <p><u>Risques associés à la prise de l'association LUM/IVA :</u></p> <p>Les effets secondaires connus chez des patients âgés de 12 ans et plus sont repris ci-dessous.</p> <p>Les effets secondaires se produisant chez ≥ 10 % comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée (difficulté respiratoire) : 14 % • Diarrhée : 11 % • Nausées : 10 % • Respiration anormale (oppression thoracique) : 10 %

	<p>Les effets secondaires se produisant chez < 10 % comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur oropharyngée (maux de gorge) : 9 % • Infection des voies respiratoires supérieures : 8 % • Rhinite (inflammation du nez) : 6 % • Flatulences (gaz) : 6 % • Éruption cutanée : 6 % • Rhinorrhée (nez qui coule) : 5 % • Vomissements : 5 % <p>Des effets indésirables supplémentaires apparaissent chez plus de 10 % des enfants âgés entre 6 à 11 ans, dont: toux avec expectorations (18 %), le nez bouché (17 %), maux de tête (13 %), douleurs à l'estomac (13%) et augmentation de la production d'expectorations (11 %). Chez les patients atteints de mucoviscidose ayant reçu le traitement par l'association LUM/IVA, certains sujets ont présenté des analyses sanguines montrant des anomalies du foie. Ces tests, appelés ALAT, ASAT et bilirubine, ont entraîné l'interruption du LUM/IVA chez certains sujets (< 1 %). Chez ces sujets, les tests hépatiques se sont améliorés après que le LUM/IVA a été interrompu. Des analyses du foie seront effectuées sur l'enfant au cours de l'étude.</p> <p>Des symptômes éventuels d'atteinte hépatique ne sont pas spécifiques et peuvent être la perte d'appétit, maux d'estomac, fatigue, douleurs dans la partie supérieure droite du ventre, vomissements, urines foncées, et/ou jaunissement des yeux ou de la peau.</p> <p>Dans les cas vraiment graves, la lésion significative du foie peut éventuellement devenir permanente, voire menacer le pronostic vital.</p> <p>Chez des patients atteints d'une maladie hépatique sévère (cirrhose avec hypertension portale), il existe un risque accru d'aggravation de la fonction hépatique. L'aggravation de la fonction hépatique peut provoquer une encéphalopathie (confusion) ou la mort.</p> <p>Certains symptômes respiratoires, tels qu'un essoufflement et/ou une oppression thoracique, peuvent survenir avec le traitement combiné par LUM/IVA. La majorité de ces événements se sont produits durant la première semaine de traitement. Ces symptômes respiratoires étaient plus fréquents chez les patients présentant une fonction pulmonaire faible. Ces symptômes respiratoires peuvent être graves et peuvent entraîner l'arrêt du traitement, en particulier chez les patients présentant une fonction pulmonaire médiocre.</p> <p>Des règles irrégulières ou anormales ont été observées chez des patientes traitées par l'association LUM/IVA, en particulier chez celles prenant une contraception hormonale (pilule contraceptive).</p> <p>Une anomalie du cristallin (cataracte) sans aucun effet sur la vision a été observée chez certains enfants et adolescents traités avec ivacaftor, un composant de l'orkambi.</p> <p>Des augmentations de la tension artérielle ont été observées chez des patients traités par LUM/IVA.</p> <p>LUM/IVA contient 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</p>
--	---



agence fédérale des médicaments et des produits de santé

	quantité de lactose provoque des symptômes chez les personnes présentant une intolérance au lactose.
--	--

Product Name	ORKAMBI
Active substance	Lumacaftor / Ivacaftor
Indication and conditions of use	<p>Indication: Treatment of cystic fibrosis (CF) in patients 6 through 11 years of age who are homozygous for the <i>F508del</i> mutation in the CFTR gene.</p> <p>The applicable population in Belgium for VX16-809-904 is: patients who completed VX15-809-110 or patients in critical need who meet the eligibility criteria detailed in the physician guidance document for VX16-809-904 (please see second section).</p> <p>Strength and Route of Administration: lumacaftor (LUM) 100-mg/ivacaftor (IVA) 125-mg tablets for oral administration in subjects aged 6 through 11 years Dose investigated: LUM 200 mg every 12 hours (q12h)/IVA 250 mg (q12h) (2 × LUM 100-mg/IVA 125-mg tablet q12h) for subjects aged 6 through 11 years</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Patients will be enrolled in this program based on the following criteria:</p> <p>Eligibility Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Males and females, 6 through 11 years of age with confirmed diagnosis of CF 2. Homozygous for <i>F508del</i>; historical genotype must be documented in the patient's medical file 3. Patients who meet at least 1 of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Critical need CF patients <ul style="list-style-type: none"> o The highest percent predicted forced expiratory volume in 1 second (ppFEV1) is <40 in the 6 months before the date of completion of the Request Form, or o documentation of being active on a lung transplant waiting list or documentation of being evaluated for lung transplantation, but deemed unsuitable because of contraindications, or o rapid and persistent loss of lung function, defined as at least a 20% relative decrease in ppFEV1 in the last 6 months and sustained for at least 1 month despite appropriate treatment. - Patients who completed LUM/IVA clinical studies <ul style="list-style-type: none"> o completed appropriate LUM/IVA clinical studies (VX15-809-110) and cannot access the commercial product because approval for marketing is not granted and/or because reimbursement is not yet available 4. Able to understand and comply with treatment requirements, restrictions, and instructions (as judged by the treating physician). <p>Non-eligibility Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients currently receiving invasive mechanical ventilation 2. History of any comorbidity that, in the opinion of the treating physician, might pose undue risk in administering LUM/IVA combination therapy to the patient (e.g., history of advanced liver disease) 3. Any of the following abnormal laboratory values during the eligibility assessment: * >5 × upper limit of normal (ULN) alanine aminotransferase (ALT) or aspartate

	<p>aminotransferase (AST) * >3 × ULN ALT or AST with >2 × ULN total bilirubin</p> <p>4. History of solid organ or hematological transplantation</p> <p>5. Known history for alcohol or drug abuse in the past year, including but not limited to cannabis, cocaine, and opiates</p> <p>6. Ongoing or prior participation in an investigational drug study (with the exception of clinical studies evaluating LUM/IVA) within 5 terminal half-lives of the previous investigational study drug or 30 days, whichever is longer, of first administration of LUM/IVA</p> <p>7. Patients who are pregnant</p> <p>8. Sexually active patients of reproductive potential must be willing to use appropriate contraception</p> <p>If the patient meet the eligibility criteria, he/she will have to sign an informed consent form. Once the responsible physician will inform the responsible of the program, a drug order will be fulfilled. The order normally arrives within 3-5 business days.</p> <p>Removal of Patients</p> <p>Patients may withdraw from the MAP, or patients may be withdrawn at the discretion of the treating physician, or by Vertex, for safety reasons. Treating physicians should make every effort to (1) inquire about reason for withdrawal, (2) request that the patient return for a follow-up visit, and (3) follow-up with any unresolved adverse events (AEs).</p> <p>A patient should be discontinued from the MAP if they have a lung transplant. LUM/IVA treatment may be temporarily or permanently discontinued for any of the following reasons:</p> <ul style="list-style-type: none"> * A patient develops a medical condition that requires prolonged concomitant therapy with a prohibited medication or prolonged interruption of LUM/IVA. *A patient develops an AE that places him/her at immediate risk, and discontinuation of LUM/IVA treatment and withdrawal from the MAP are deemed necessary. * A patient is noncompliant with the MAP requirements. * A patient has an increase in transaminases (ALT or AST) meeting criteria for interruption of LUM/IVA
--	--

Duration of the program	The program will start once approved by FAMHP and will last until Orkambi, 100mg/125mg is commercially available in Belgium.
Conditions of distribution	The patients will have access via their treating physician. All potential patients would be assessed by the treating physician for inclusion in the program. If they meet the eligibility criteria and are approved by the responsible physician, drug would be provided to the treating physician for dispensation to the patient.
Responsible of the program	<p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated represented by: Michel Hooiveld Director Medical Affairs - Benelux Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. Florapark 3a 2012 HK Haarlem The Netherlands tel +31 23 820 0684 mob +31 6 25161110 michel_hooiveld@vrtx.com</p>
Modalities for the disposal	The site personnel will instruct the patients when it is appropriate to return or destroy drug. If destruction at the site will be required, the physician, or designee, must ensure that the materials are destroyed in compliance with applicable environmental regulations, institutional policy, and any special instructions provided by Vertex. Destruction must be adequately documented.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>All related AEs and related SAEs should be reported to Vertex. The treating physician is responsible for notifying the sponsor within 24 hours of identifying all related AEs, related SAEs, or any pregnancy.</p> <p>To report related AE/SAEs, the Solicited Safety Information Collection Form should be completed and submitted. To report pregnancy, the Pregnancy Safety Information Collection Form should be completed and submitted. These forms should be used for new/initial events as well as to report follow-up information on previously reported events. Treating physicians are asked to report follow-up information as soon as it becomes available to ensure timely reporting to health authorities.</p> <p>Risks of Taking LUM/IVA combination:</p> <p>Side effects known in patients aged 12 years and older are listed below.</p> <p>Side effects occurring in 10% or more include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnea (shortness of breath): 14% • Diarrhea: 11% • Nausea: 10% • Respiration abnormal (chest tightness): 10% <p>Side effects occurring in less than 10% include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oropharyngeal pain (sore throat): 9% • Upper respiratory tract infection: 8% • Rhinitis (nose inflammation): 6% • Flatulence (gas): 6%

	<ul style="list-style-type: none"> • Rash: 6% • Rhinorrhea (running nose): 5% • Vomiting: 5% <p>Additional adverse reactions occurring in more than 10%, in children 6 to 11 years old include: cough with sputum (18%), stuffy nose (17%), headache (13%), stomach pain (13%), and increase in sputum (11%).</p> <p>In CF subjects who received LUM/IVA combination treatment, some subjects have had blood tests that showed liver abnormalities. These tests, called ALT, AST, and bilirubin, led to stopping of LUM/IVA in some subjects (<1%). In these subjects, liver tests got better after LUM/IVA was stopped. Tests of child's liver will be performed during the study.</p> <p>Potential 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 very bad cases, significant liver injury can potentially become permanent and even be life-threatening.</p> <p>In patients with existing severe liver disease (cirrhosis with portal hypertension), there is a greater risk for worsening of liver function. The worsening of liver function can cause encephalopathy (confusion) or death.</p> <p>Some respiratory symptoms, such as shortness of breath and/or chest tightness can occur with LUM/IVA combination treatment. The majority of these events began during the first week of treatment. These respiratory symptoms were more common in patients with poor lung function. These respiratory symptoms can be serious and may lead to stopping treatment, especially in patients with poor lung function.</p> <p>Irregular or abnormal periods have been seen in female patients treated with LUM/IVA combination treatment, especially those taking hormonal contraceptives (birth-control pills).</p> <p>Abnormality of the lens of the eye (cataract) without any effect on vision has been noted in some children and adolescents treated with ivacaftor, a component of Orkambi.</p> <p>Increases in blood pressure have been observed in patients treated with LUM/IVA.</p> <p>LUM/IVA contains 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>
--	--