

Summarized Information

Informations résumées Français

Samengevatte informatie Nederlands

Summarized Information_English

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 from 6 to 11 years old who are homozygous for F508del (F/F genotype) or heterozygous for <i>F508del</i> and a minimal function (F/MF genotype) mutation.</p> <p>Strength and Route of Administration: The ELX/TEZ/IVA regimen will be administered orally as 2 fixed-dose combination (FDC) tablets in the morning and a monotablet of IVA in the evening.</p> <p>The strength of the administrated tablets depends on the patient's weight:</p> <ul style="list-style-type: none"> - If patients weigh <30 kg: ELX 50 mg/TEZ 25 mg/IVA 37.5 mg (in the morning) and IVA 75 mg (in the evening) - If patients weight ≥30 kg: ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg (in the morning) and IVA 150 mg (in the evening) <p>The ELX/TEZ/IVA regimen should be administered with fat-containing food which is explained in detail in the patient leaflet which will be handed over by the doctor to the patient.</p> <p>The morning and evening dose tablets should be taken about 12 hours apart. The tablets should be swallowed whole. They should not be chewed, crushed or broken before swallowing.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>A patient's treating physician may submit a request compassionate use. Request for patient inclusion will be assessed by Vertex and patients that meet inclusion/exclusion criteria will be approved.</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Males and females, 6 through 11 years of age with confirmed diagnosis of CF and who have an F/F (homozygous for F508del) or F/MF (heterozygous for <i>F508del</i> and a minimal function) genotype. 2. Prior treatment for at least 6 months with an approved alternative CFTR modulator (if the patient is eligible for such treatment). 3. Patients with a percent predicted forced expiratory volume in 1 second (ppFEV1) of <40 for a minimum of 60 consecutive days before the date of completion of the Request Form. 4. Able to understand and comply with treatment requirements, restrictions, and instructions (as judged by the treating physician). <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients currently receiving invasive mechanical ventilation. 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 treating physician. 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. 4. Any of the following abnormal laboratory values during the eligibility assessment: <ol style="list-style-type: none"> a. $>5 \times$ upper limit of normal (ULN) alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST) b. $>3 \times$ ULN ALT or AST with $>2 \times$ ULN total bilirubin 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 Symdeko, Symkevi primarily for safety and/or tolerability reasons. 6. History of solid organ or hematological transplantation. 7. Known history of alcohol or drug abuse in the past year, including but not limited to cannabis, cocaine, and opiates. 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. 9. Sexually active patients of reproductive potential who are not willing to use appropriate contraception methods approved by the treating physician. 10. Patients who are pregnant. 11. Patients eligible for participation in ongoing clinical studies evaluating ELX/TEZ/IVA or a drug product in the same indication. Prior to considering a patient for enrolment the following websites should be consulted for potential open clinical trials:
---	--

	<p>https://www.clinicaltrials.gov/ and https://www.clinicaltrialsregister.eu/</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. Patients who are eligible for other CFTR modulator therapies but are not adherent to the prescribed treatment. 13. Patients who can be treated satisfactorily with an alternative approved, commercially available and reimbursed medicinal product. 14. Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients. <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 (Dr S Vincken) or back-up responsible physician (Dr Vanderhelt) in case of absence.</p> <p>Request for patient inclusion will be assessed by Vertex and patients 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 program 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"> • 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. • A patient has an Adverse Event that places him/her at immediate risk, and discontinuation of ELX/TEZ/IVA treatment and withdrawal from the program are considered necessary. • A patient is noncompliant with the program requirements
Duration of the program	<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). The program will run in accordance with applicable law.</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"> - Marketing authorization for the Product is denied, - The supplier withdraws the marketing authorization application for the Product or decides that it will not commercialize the Product in Belgium, - A satisfactory alternative treatment option becomes available in Belgium.

Conditions of distribution	<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>
Responsible of the program	<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>
Modalities for the disposal	<p>Any unused product should be returned to the site/treating physician for disposal in accordance with local guidelines.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>Unknown Risks</p> <p>There may be side effects that are not yet known. You should call your program doctor if you think your child is having any problem, even if not described below. 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>Risks associated with Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA)triple combination therapy (referred to as ELX/TEZ/IVA):</p> <p>All medicines can cause side effects. Many are mild, but some can become life threatening if they are not treated. For all known side effects of ELX/TEZ/IVA, other than those described below, please consult the patient leaflet.</p> <p>A serious side effect of ELX/TEZ/IVA can be liver damage and worsening of liver function in people with severe liver disease. The worsening of liver function can be serious and may require transplantation.</p> <p>Increased liver enzymes in the blood are common in patients with CF but can also be a sign of liver injury. In case of one of the following possible signs of liver injury, a doctor should be contacted straight away:</p>

- Pain or discomfort in the upper right area of the stomach (abdominal) area
- Yellowing of the skin or the white part of the eyes
- Loss of appetite
- Nausea or vomiting
- Dark urine

In some study participants treated with ELX/TEZ/IVA, **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.

Safety Monitoring in This Program:

In some study participants treated with ELX/TEZ/IVA, high liver enzymes in the blood have been observed. Elevated liver enzymes may be a sign of liver injury. These abnormal liver enzymes may get better after ELX/TEZ/IVA is stopped. Your child will have their **blood drawn to check their liver enzymes** during the program. These abnormal liver enzymes may get better after ELX/TEZ/IVA is stopped.

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. Your child's program doctor may perform **eye examinations** prior to and during treatment with ELX/TEZ/IVA.

In some study participants treated with ELX/TEZ/IVA, increases in blood pressure have been observed. Your child's **blood pressure** will be monitored during the program.

Reproductive Risks:

Your child's treating physician will check whether your child is of reproductive potential and if your child is sexually active. Your child treating physician will perform serum or urine pregnancy test if your female child is of childbearing potential. Your child should not become pregnant or father a baby while in this program because ELX/TEZ/IVA might affect an unborn baby. Your female child should not breastfeed a baby while in this program. If your child is sexually active and of reproductive potential, they and their partner must agree to use a suitable method of birth control, determined by the treating physician (unless they are infertile meaning not able to get pregnant or make a female pregnant) from the time of signing consent until 90 days after the last dose of ELX//TEZ/IVA in this program. Check with your child's program doctor about what kind of birth control methods to use and how long to use them.

If your child is a female participant and she becomes pregnant during the program, or if your child is a male participant and his female partner becomes pregnant during the program, you should notify the program doctor right away. If your child is a female participant and she becomes pregnant, she will

need to stop ELX/TEZ/IVA immediately. If your child is a male participant, and his female partner becomes pregnant, he will need to use a male condom to avoid exposing the fetus to ELX/TEZ/IVA.

If your child or your child's partner becomes pregnant, the program doctor will ask permission to follow the pregnancy to its outcome and until the infant is one year of age

Program Procedure Risks:

- Spirometry: When your child's lungs are tested, they may feel the need to cough, may feel short of breath or dizzy during or after the test. Your child can stop if they feel any of these.
- Blood sample collection: When your child has their blood taken with a needle, it may feel like a pinch. It will hurt for a short time, and sometimes the place where the needle was put might feel sore or look bruised. Some children 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 call your program doctor.

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

The combination of ELX/TEZ/IVA and any other medications, dietary supplements, natural remedies, and vitamins could be harmful to your child. It is very important that you tell your program doctor about every medicine, dietary supplement, natural remedy, and vitamin your child is taking, or changes to what they are taking, while your child is in the program. There are certain herbal medications such as St. John's Wort, and certain fruits and fruit juices (such as grapefruit, or products made from them) that your child must not take during the program. Some medicines can affect how ELX/TEZ/IVA works or may make side effects more likely. The doctor may change the dose of certain medicines that are listed in the patient leaflet. Your child's program doctor will review these with you and your child.

Unknown Risks

There may be side effects that are not yet known. You should call your program doctor if you think your child is having any problem, even if not described above or in the patient leaflet.

Informations résumées_Français

Nom du médicament	ELX/TEZ/IVA et IVA en monothérapie
Nom de la substance active	Élexacaftor/tezacaftor/ivacaftor et Ivacaftor
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement d'association pour les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans qui sont homozygotes pour la mutation F508del (génotype F/F) ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et une fonction minimale (génotype F/MF).</p> <p>Dosage et voie d'administration : le traitement par ELX/TEZ/IVA sera administré par voie orale, sous la forme de deux comprimés d'association à dose fixe (ADF) le matin, et d'un comprimé d'IVA le soir.</p> <p>Le dosage des comprimés administrés est fonction du poids du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si le patient pèse < 30 kg : ELX 50 mg/TEZ 25 mg/IVA 37,5 mg (le matin) et IVA 75 mg (le soir) - Si le patient pèse ≥ 30 kg : ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg (le matin) et IVA 150 mg (le soir) <p>Le régime ELX/TEZ/IVA doit être administré avec des aliments contenant des graisses qui sont expliqués en détail dans la notice d'information pour les patients qui sera remise par le médecin au patient.</p> <p>Les comprimés du matin et du soir doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être mâchés, écrasés ou cassés avant d'être avalés.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Le médecin traitant du patient peut soumettre une demande d'usage compassionnel. La demande d'inclusion de patient sera évaluée par Vertex et les patients qui répondront aux critères d'inclusion et d'exclusion seront approuvés.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients de sexe masculin et de sexe féminin, âgés de 6 à 11 ans, avec diagnostic confirmé de mucoviscidose, ayant un génotype F/F (homozygotes pour F508del) ou F/MF (hétérozygotes pour <i>F508del</i> et une fonction minimale). 2. Traitement antérieur d'au minimum 6 mois par un autre modulateur de CFTR approuvé (si le patient est admissible à un tel traitement). 3. Patients présentant un pourcentage de volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédit < 40 pendant au minimum 60 jours consécutifs avant la date où le formulaire de demande est rempli. 4. Capacité à comprendre et à respecter les exigences, restrictions et instructions relatives au traitement (selon le jugement du médecin traitant). <p>Critères d'exclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients actuellement sous ventilation mécanique invasive. 2. Patients présentant une atteinte hépatique sévère (classification de Child-Pugh : classe C). Les patients avec atteinte hépatique de classe B selon la

	<p>classification de Child-Pugh sont également exclus, sauf en cas de nécessité médicale manifeste et si les bénéfices associés au traitement par ELX/TEZ/IVA dépassent les risques, selon le médecin traitant.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Antécédent d'hépatopathie avancée avec ou sans atteinte hépatique qui, selon le médecin traitant, pourrait constituer un risque inutile pour le patient en cas d'administration du traitement par ELX/TEZ/IVA. 4. N'importe laquelle des valeurs biologiques anormales ci-dessous au cours de l'évaluation de l'admissibilité : <ol style="list-style-type: none"> a. alanine transaminase (ALAT) ou aspartate transaminase (ASAT) $> 5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) b. ALAT ou ASAT $> 3 \times$ LSN avec bilirubine totale $> 2 \times$ LSN 5. Antécédent de toute autre comorbidité qui, selon le médecin traitant, pourrait constituer un risque inutile pour le patient en cas d'administration du traitement par ELX/TEZ/IVA, notamment les patients ayant arrêté le traitement par Symdeko ou Symkevi principalement pour des raisons de sécurité et/ou tolérance. 6. Antécédent de greffe d'organe solide ou hématologique. 7. Antécédent connu de consommation abusive d'alcool ou de drogues au cours de l'année écoulée, notamment, sans toutefois s'y limiter, cannabis, cocaïne et opiacés. 8. Participation antérieure ou en cours à une étude évaluant un médicament expérimental au cours des 5 demi-vies terminales du médicament expérimental précédent ou au cours des 30 jours précédant la première administration de ELX/TEZ/IVA, selon l'éventualité la plus longue. 9. Patients sexuellement actifs, en mesure de procréer, non disposés à utiliser des méthodes de contraception appropriées approuvées par le médecin traitant. 10. Patientes enceintes. 11. Patients admissibles à participer à des études cliniques en cours évaluant le traitement par ELX/TEZ/IVA ou un médicament ayant la même indication. Avant d'envisager l'inscription d'un patient les sites web suivants doivent être consultés pour d'éventuels essais cliniques ouverts : https://www.clinicaltrials.gov/ et https://www.clinicaltrialsregister.eu/ 12. Patients admissibles à recevoir d'autres traitements modulateurs de CFTR, mais qui n'observent pas le traitement prescrit. 13. Patients pouvant être traités de façon satisfaisante par un autre médicament approuvé, disponible dans le commerce et remboursé. 14. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. <p>Si la participation du patient au programme est approuvée par Vertex, le patient devra signer un formulaire de consentement éclairé (FCE). Le médecin traitant enverra alors une demande de recrutement du patient dans le programme au médecin responsable (Dr S. Vincken) ou au médecin responsable délégué [Dr Vanderhelt] en cas d'absence).</p> <p>La demande d'inclusion du patient sera évaluée par Vertex, et les patients satisfaisant aux critères d'inclusion/exclusion seront approuvés.</p> <p>Le médecin responsable communiquera le résultat de l'évaluation au médecin demandeur.</p>
--	---

	<p>Le produit pourra être commandé uniquement après réception d'une décision positive de la part de Vertex et du médecin responsable.</p> <p>Tout patient recevant une transplantation pulmonaire devra être retiré définitivement du programme.</p> <p>Le traitement par ELX/TEZ/IVA sera interrompu provisoirement ou arrêté définitivement si l'une quelconque des situations suivantes survient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient développe une affection médicale nécessitant un traitement concomitant prolongé par un médicament dont l'utilisation en concomitance avec ELX/TEZ/IVA n'est pas recommandée ou imposant l'interruption prolongée du traitement par ELX/TEZ/IVA. • Le patient présente un événement indésirable qui l'expose à un risque immédiat, et l'arrêt du traitement par ELX/TEZ/IVA et le retrait du programme sont jugés nécessaires. • Le patient ne respecte pas les exigences du programme.
Durée	<p>Le programme débutera une fois que l'ensemble des approbations requises auront été obtenues et se poursuivra jusqu'à ce que la décision concernant le remboursement soit prise, quelle qu'elle soit (médicament remboursé ou non remboursé). Le programme se déroulera conformément à la loi en vigueur.</p> <p>Vertex se réserve le droit de mettre un terme au programme, d'arrêter l'inclusion de nouveaux patients ou d'arrêter de fournir le produit à tout moment, dans le respect de la législation applicable, et notamment, sans toutefois s'y limiter, dans les circonstances suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'autorisation de mise sur le marché du produit n'est pas accordée. - Le fournisseur retire la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit ou décide qu'il ne commercialisera pas le produit en Belgique. <p>Une autre option thérapeutique satisfaisante devient disponible en Belgique.</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients auront accès au traitement uniquement par l'intermédiaire de leur médecin traitant. L'admissibilité doit être examinée et documentée par le médecin traitant et évaluée par le médecin responsable avant que Vertex n'examine la demande. Le médecin responsable rendra son avis par écrit dès que possible, dans un délai attendu d'une semaine. Si la demande est approuvée par le médecin responsable, Vertex examinera la demande et rendra sa réponse dans un délai de 7 jours à compter de la réception de la demande complétée.</p> <p>Vertex mettra tout en œuvre pour accélérer les processus de demande de patient, afin de faciliter l'accès au traitement par ELX/TEZ/IVA par tous les patients admissibles. Si le patient est approuvé par Vertex, Vertex fournira le traitement au médecin traitant, qui le délivrera au patient. La commande arrive normalement dans un délai de 3 à 5 jours ouvrables à compter de l'approbation du patient par Vertex et de l'émission de la commande du médicament.</p>

Responsable	<p>Michel Hooiveld Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) BV Leidsevaart 20 2013 HA Haarlem Pays-Bas Tél. : +31 23 799 1603 Tél. portable : +31 6 25161110 michel_hooiveld@vrtx.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout produit non utilisé doit être renvoyé au centre/médecin traitant pour destruction conformément aux directives locales.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Risques inconnus Il peut y avoir des effets secondaires qui ne sont pas encore connus. Vous devez appeler le médecin de votre programme si vous pensez que votre enfant a un problème, même s'il n'est pas décrit ci-dessous. Pendant toute la durée du programme, les patients seront surveillés afin d'identifier d'éventuels effets indésirables. En cas de problème d'ordre médical, d'effet indésirable ou de modification de leur affection médicale ou de leur état de santé, ils doivent contacter le médecin responsable du programme ou leur médecin traitant le plus rapidement possible. Si le patient ne parvient pas à contacter le médecin du programme ou son médecin traitant et qu'il pense qu'il s'agit d'une urgence, il doit immédiatement demander un avis médical. Les risques et désagréments possibles sont répertoriés ci-dessous. Cependant, d'autres risques et effets indésirables encore inconnus peuvent exister.</p> <p>Risques associés au traitement par la trithérapie élexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA) (désignée sous le nom ELX/TEZ/IVA) : Tous les médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. Beaucoup sont bénins, mais certains peuvent devenir mortels s'ils ne sont pas traités. Pour tous les effets secondaires connus d'ELX/TEZ/IVA, autres que ceux décrits ci-dessous, veuillez consulter la notice d'information pour les patients.</p> <p>Un effet secondaire grave d'ELX/TEZ/IVA peut être des lésions hépatiques et une aggravation de la fonction hépatique chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique grave. L'aggravation de la fonction hépatique peut être grave et nécessiter une transplantation.</p> <p>L'augmentation des enzymes hépatiques dans le sang est courante chez les patients atteints de mucoviscidose, mais peut également être un signe de lésion hépatique. En cas d'apparition de l'un des signes suivants d'atteinte hépatique, un médecin doit être immédiatement contacté:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac (abdomen) • Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux • Perte d'appétit • Nausées ou vomissements • Urine foncée

Chez certains participants à l'étude traités par ELX/TEZ/IVA, des éruptions cutanées ont été observées. Chez les participants à l'étude traités par ELX/TEZ/IVA, les éruptions cutanées ont été plus fréquemment observées chez les femmes, en particulier celles qui prenaient des hormones pour prévenir une grossesse. Dans certains cas, les éruptions cutanées étaient sévères, nécessitaient un traitement ou entraînaient l'arrêt d' ELX/TEZ/IVA. Les éruptions cutanées se sont améliorées après l'arrêt d' ELX/TEZ/IVA.

Surveillance de la sécurité dans le cadre de ce programme :

Chez certains participants d'études traités par ELX/TEZ/IVA, une augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang a été observée. Des enzymes hépatiques élevées peuvent être un signe de lésion hépatique. Ces anomalies des taux d'enzymes hépatiques peuvent s'atténuer après l'arrêt de ELX/TEZ/IVA. Au cours du programme, votre enfant aura **des prises de sang qui serviront à contrôler ses taux d'enzymes hépatiques**. Ces enzymes hépatiques anormales peuvent s'améliorer après l'arrêt d'ELX/TEZ/IVA.

Chez certains enfants ou adolescents recevant des traitements à base d'IVA, des anomalies du cristallin de l'œil (cataracte) ont été observées. Le lien entre ces médicaments et les cataractes est incertain, mais il ne peut pas être totalement écarté. Le médecin du programme de votre enfant pourra procéder à **un examen oculaire** avant et pendant le traitement par ELX/TEZ/IVA.

Chez certains participants d'études traités par EXL/TEZ/IVA, une augmentation de la tension artérielle a été observée. **La tension artérielle** de votre enfant sera surveillée pendant toute la durée du programme.

Risques pour la reproduction :

Le médecin traitant de votre enfant vérifiera si votre enfant est en mesure de procréer et s'il est sexuellement actif. Si votre enfant est une fille en âge de procréer, son médecin traitant procédera à un test de grossesse sérique ou urinaire. Votre enfant ne doit pas débuter une grossesse ou engendrer un enfant pendant sa participation à ce programme, car EXL/TEZ/IVA pourrait nuire à l'enfant à naître. Votre enfant de sexe féminin ne doit pas allaiter pendant sa participation à ce programme. Si votre enfant est sexuellement actif et en mesure de procréer, votre enfant et son/sa partenaire doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception adaptée, déterminée par le médecin traitant (sauf si votre enfant est stérile, c'est-à-dire dans l'incapacité d'avoir des enfants) à compter de la signature du consentement et jusqu'à 90 jours après la dernière dose de ELX/TEZ/IVA reçue dans le cadre de ce programme. Demandez au médecin du programme de votre enfant quels types de méthodes de contraception peuvent être utilisés et pendant combien de temps elles doivent l'être.

Si votre enfant est de sexe féminin et débute une grossesse pendant le programme, ou si votre enfant est de sexe masculin et que sa partenaire débute une grossesse pendant le programme, vous devez en avertir le

médecin du programme immédiatement. Si votre enfant est de sexe féminin et débute une grossesse, elle devra arrêter immédiatement le traitement par ELX/TEZ/IVA. Si votre enfant est de sexe masculin et que sa partenaire débute une grossesse, il doit utiliser un préservatif masculin pour éviter d'exposer le fœtus à ELX/TEZ/IVA.

Si votre enfant ou la partenaire de votre enfant débute une grossesse, le médecin du programme demandera l'autorisation de suivre la grossesse jusqu'à son issue et jusqu'à ce que le nourrisson ait atteint l'âge d'un an.

Risques liés aux procédures du programme :

- Spirométrie : votre enfant aura peut-être besoin de tousser, pourra se sentir essoufflé ou présenter un étourdissement pendant ou après ce test pulmonaire. Dans ce cas, votre enfant pourra faire une pause.
- Prise de sang : votre enfant pourra ressentir comme un pincement durant le prélèvement de sang à l'aide d'une aiguille. La douleur sera de courte durée, et l'endroit où l'aiguille a été insérée pourrait être sensible ou un bleu pourrait apparaître. Pendant une prise de sang, certains enfants peuvent ressentir un étourdissement, avoir l'estomac dérangé ou s'évanouir. Il existe un léger risque d'infection. Si la douleur ou la rougeur persiste ou s'accroît, appelez le médecin du programme.

Risques d'interactions médicamenteuses (médicaments renforçant ou limitant l'action d'un autre médicament) :

L'association de ELX/TEZ/IVA et d'autres médicaments, compléments alimentaires, remèdes naturels et vitamines pourrait être nocive. Il est essentiel que vous informiez le médecin du programme de tout médicament, complément alimentaire, remède naturel ou vitamine que votre enfant prend et de toute modification de ce que votre enfant prend pendant sa participation au programme. Certains médicaments à base de plantes, notamment le millepertuis, et certains fruits et jus de fruits (par exemple le pamplemousse ou les produits dérivés) ne doivent pas être pris pendant la participation au programme. Certains médicaments peuvent affecter le fonctionnement d' ELX/TEZ/IVA ou rendre les effets indésirables plus probables. Le médecin peut modifier la dose de certains médicaments mentionnés dans la notice d'information pour les patients. Le médecin du programme de votre enfant les passera en revue avec vous et votre enfant.

Risques inconnus

Certains effets indésirables peuvent être encore inconnus. Appelez le médecin du programme si vous pensez que votre enfant présente un problème, même s'il n'a pas été décrit précédemment dans ce document ou dans la notice d'information pour les patients.

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Alleen ELX/TEZ/IVA en IVA
Naam actieve stof	Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor en Ivacaftor
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Combinatietherapie voor patiënten van 6 tot 11 jaar met cystische fibrose (CF) die homozygoot zijn voor F508del (genotype F/F) of heterozygoot voor <i>F508del</i> en een mutatie met een minimale functie (genotype F/MF).</p> <p>Sterkte en toedieningswijze: De ELX/TEZ/IVA-behandeling wordt oraal toegediend als 2 tabletten met vaste dosiscombinatie (FDC) 's ochtends en één monotablet IVA 's avonds.</p> <p>De sterkte van de toegediende tabletten hangt af van het gewicht van de patiënt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als patiënten <30 kg wegen: ELX 50 mg/TEZ 25 mg/IVA 37,5 mg ('s ochtends) en IVA 75 mg ('s avonds) - Als patiënten ≥30 kg wegen: ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg ('s ochtends) en IVA 150 mg ('s avonds) <p>De ELX/TEZ/IVA-behandeling dient toegediend te worden met voedsel dat vet bevat, wat uitgebreid wordt toegelicht in de patiëntenbijsluiter die door de arts aan de patiënt zal worden overhandigd.</p> <p>De ochtend- en avonddosis tabletten moeten met een tussenpoos van ongeveer 12 uur worden ingenomen. De tabletten moeten heel worden doorgeslikt. Ze mogen niet worden gekauwd, fijngemaakt of gebroken voordat ze worden ingeslikt.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>De behandelend arts van een patiënt kan een aanvraag indienen voor gebruik. De aanvraag om de patiënt te includeren zal beoordeeld worden door Vertex en patiënten die voldoen aan de inclusie/exclusie criteria worden goedgekeurd.</p> <p>Inclusiecriteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mannen en vrouwen van 6 tot en met 11 jaar met bevestigde diagnose van CF en een genotype F/F (homozygoot voor F508del) of F/MF (heterozygoot voor <i>F508del</i> en minimale functie). 2. Voorafgaande behandeling gedurende ten minste 6 maanden met een goedgekeurde, alternatieve CFTR-modulator (als de patiënt in aanmerking komt voor een dergelijke behandeling). 3. Patiënten met een percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (ppFEV1) <40 gedurende minimaal 60 opeenvolgende dagen vóór de datum van het invullen van het aanvraagformulier.

4. In staat zijn behandelingsvereisten, beperkingen en instructies te begrijpen en op te volgen (zoals beoordeeld door de behandelend arts).

Exclusiecriteria:

1. Patiënten die momenteel invasief kunstmatig beademd worden.
2. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Patiënten met Child-Pugh klasse B worden ook uitgesloten, tenzij er een duidelijke medische noodzaak is en de voordelen van ELX/TEZ/IVA volgens de behandelend arts opwegen tegen de risico's.
3. Voorgeschiedenis van gevorderde leverziekte met of zonder leverfunctiestoornis die, naar inzicht van de behandelend arts, een onnodig risico kan inhouden bij toediening van ELX/TEZ/IVA aan de patiënt.
4. Een van de volgende abnormale laboratoriumwaarden tijdens de beoordeling van de geschiktheid:
 - a. $>5 \times$ bovengrens van normaal (upper limit of normal - ULN) alaninetransaminase (ALT) of aspartaattransaminase (AST)
 - b. $>3 \times$ ULN ALT of AST met $>2 \times$ ULN totaal bilirubine
5. Voorgeschiedenis van elke andere comorbiditeit die, naar inzicht van de behandelend arts, een onnodig risico kan inhouden bij toediening van ELX/TEZ/IVA aan de patiënt, inclusief patiënten die, voornamelijk om veiligheids- en/of verdraagbaarheidsredenen, de inname van Symdeko of Symkevi hebben stopgezet.
6. Voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan of van hematologische transplantatie.
7. Bekende voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het voorgaande jaar, inclusief, maar niet beperkt tot, cannabis, cocaïne en opiaten.
8. Huidige of eerdere deelname aan een klinisch onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel dat korter dan 5 terminale halfwaardetijden van het vorige onderzoeksgeneesmiddel geleden is of 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van ELX/TEZ/IVA, al naar gelang welke periode het langst is.
9. Seksueel actieve patiënten die in staat zijn om nageslacht te verwekken en die geen geschikte, door de behandelend arts goedgekeurde anticonceptiemethodes willen toepassen.
10. Patiënten die zwanger zijn.
11. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan lopende klinische onderzoeken ter beoordeling van ELX/TEZ/IVA of een geneesmiddel met dezelfde indicatie. Voordat een patiënt wordt overwogen voor deelname dienen de volgende websites te worden geraadpleegd voor mogelijke open klinische onderzoeken: <https://www.clinicaltrials.gov/> en <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.
12. Patiënten die in aanmerking komen voor andere CFTR-modulatortherapieën, maar zich niet aan de voorgeschreven behandeling houden.
13. Patiënten die naar tevredenheid behandeld kunnen worden met een alternatief, goedgekeurd, in de handel verkrijgbaar en terugbetaald geneesmiddel.
14. Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen

	<p>Als de patiënt door Vertex goedgekeurd wordt voor deelname aan het programma, dient hij/zij een formulier voor geïnformeerde toestemming (informed consent form - ICF) te ondertekenen. De behandelend arts dient vervolgens een aanvraag in tot opname van de patiënt in het programma bij de verantwoordelijk arts (dr. S. Vincken) of in geval van afwezigheid bij diens plaatsvervangend verantwoordelijk arts (dr. Vanderhelt).</p> <p>De aanvraag voor opname van de patiënt zal beoordeeld worden door Vertex en wordt goedgekeurd bij patiënten die voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria.</p> <p>De verantwoordelijk arts zal het resultaat van de beoordeling met de aanvragende arts bespreken.</p> <p>Het product kan alleen besteld worden wanneer er een positief besluit van zowel Vertex als de verantwoordelijk arts wordt ontvangen.</p> <p>Een patiënt die een longtransplantatie ondergaat, dient definitief uit het programma uitgesloten te worden.</p> <p>De behandeling met ELX/TEZ/IVA moet worden onderbroken of definitief worden stopgezet, als er sprake is van een van de volgende situaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een patiënt krijgt een medische aandoening die langdurige gelijktijdige behandeling vereist met een geneesmiddel dat niet aanbevolen is voor gelijktijdige toediening met ELX/TEZ/IVA, of bij langdurige onderbreking van ELX/TEZ/IVA. • Een patiënt vertoont een bijwerking die een onmiddellijk risico voor hem/haar vormt en waardoor stopzetting van de behandeling met ELX/TEZ/IVA en terugtrekking uit het programma als noodzakelijk worden gezien. • Een patiënt houdt zich niet aan vereisten voor het programma.
Looptijd	<p>Het programma gaat van start als alle vereiste goedkeuringen verkregen zijn en loopt tot er een besluit over de vergoeding wordt genomen, ongeacht welk besluit dat is (wel of geen vergoeding). Het programma zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende wetgeving.</p> <p>Vertex behoudt zich het recht om het programma op elk moment te beëindigen, de opname van nieuwe patiënten stop te zetten of levering van het product stop te zetten, in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving en inclusief, maar niet beperkt tot, de volgende omstandigheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De goedkeuring voor het in de handel brengen van het product is afgewezen. - De leverancier trekt de aanvraag voor goedkeuring voor het in de handel brengen van het product in of beslist om het product in België niet op de markt te brengen. - Er komt een bevredigende, alternatieve behandeloptie beschikbaar in België.

Distributievoorzwaarden	<p>De patiënten krijgen uitsluitend toegang tot de behandeling <i>via</i> hun behandelend arts. De geschiktheid moet beoordeeld en gedocumenteerd worden door de behandelend arts en door de verantwoordelijk arts worden getoetst, voordat Vertex de aanvraag in behandeling neemt. De verantwoordelijk arts geeft zo snel mogelijk schriftelijk advies, naar verwachting binnen één week. Na goedkeuring door de verantwoordelijk arts beoordeelt Vertex de aanvraag en geeft antwoord binnen 7 dagen na ontvangst van de ingevulde aanvraag.</p> <p>Vertex zal alles in het werk stellen om patiëntaanvragen zoals toepasselijk af te handelen, om de toegang tot ELX/TEZ/IVA voor alle in aanmerking komende patiënten te vergemakkelijken. Als de patiënt goedgekeurd is door Vertex, zal Vertex het geneesmiddel aan de behandelend arts ter beschikking stellen, voor overhandiging aan de patiënt. De bestelling wordt normaal geleverd binnen 3 à 5 werkdagen na goedkeuring van de patiënt door Vertex en het plaatsen van de bestelling.</p>
Verantwoordelijke	<p>Michel Hooiveld Vertex Pharmaceuticals (Netherlands) BV Leidsevaart 20 2013 HA Haarlem Nederland tel +31 23 799 1603 mob +31 6 25161110 michel_hooiveld@vrtx.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikt product dient teruggebracht te worden naar de onderzoekslocatie/behandelend arts voor vernietiging in overeenstemming met de lokale richtlijnen.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Onbekende risico's</p> <p>Er kunnen bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn. U dient uw programma-arts te bellen als u denkt dat uw kind een probleem heeft, ook als dit niet hieronder wordt beschreven. Patiënten worden tijdens het programma gevolgd ten aanzien van mogelijke bijwerkingen. Ze dienen zo snel mogelijk contact op te nemen met de onderzoeksarts of de eerstelijnsarts in geval van een medisch probleem, een bijwerking of een verandering in de medische toestand of gezondheid. Patiënten dienen zich onmiddellijk medisch te laten behandelen als ze de onderzoeksarts of eerstelijnsarts niet kunnen bereiken en het gevoel hebben dat er sprake is van een noodgeval. Mogelijke risico's en ongemakken zijn hieronder beschreven; er kunnen zich echter ook andere risico's en bijwerkingen voordoen, die tot op heden nog niet bekend zijn.</p> <p>Risico's die gepaard gaan met Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) als drievoudige combinatietherapie (omschreven als ELX/TEZ/IVA):</p> <p>Alle medicijnen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Velen zijn mild, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als ze niet worden behandeld. Raadpleeg de bijsluiter voor alle bekende bijwerkingen van ELX/TEZ/IVA, anders dan hieronder beschreven.</p> <p>Een ernstige bijwerking van ELX/TEZ/IVA kan leverbeschadiging en verslechtering van de leverfunctie zijn bij mensen met een ernstige leverziekte. De verslechtering van de leverfunctie kan ernstig zijn en kan een transplantatie vereisen.</p> <p>Verhoogde leverenzymen in het bloed komen vaak voor bij patiënten met CF, maar kunnen ook een teken zijn van leverbeschadiging. In het geval van een van de volgende mogelijke tekenen van leverbeschadiging, moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pijn of ongemak in de rechterbovenhoek van de maag (buik) • Geelverkleuring van de huid of het witte deel van de ogen • Verlies van eetlust • Misselijkheid of braken • Donkere urine <p>Bij sommige studiedeelnemers die met ELX/TEZ/IVA werden behandeld, is huiduitslag waargenomen. Bij studiedeelnemers die werden behandeld met ELX/TEZ/IVA, werd huiduitslag vaker gezien bij vrouwen, vooral bij vrouwen die hormonen gebruikten om zwangerschap te voorkomen. In sommige gevallen was de huiduitslag ernstig, vereiste behandeling of leidde tot stopzetting van ELX/TEZ/IVA. De uitslag werd beter nadat ELX/TEZ/IVA was gestopt.</p> <p>Veiligheidstoezicht binnen dit programma:</p> <p>Bij sommige onderzoeksdeelnemers die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA, werd een hogere leverenzymspiegel in het bloed waargenomen. Verhoogde leverenzymwaarden kunnen een teken zijn van leverschade. Deze abnormale leverenzymwaarden kunnen zich herstellen nadat ELX/TEZ/IVA is stopgezet. Tijdens het programma wordt bij uw kind bloed afgenomen om de</p>
---	---

leverenzymwaarden te controleren. Deze abnormale leverenzymwaarden kunnen beter worden nadat ELX/TEZ/IVA is gestopt.

Bij sommige kinderen of adolescenten die behandeld werden met behandelingen op basis van IVA, werd een afwijking aan de ooglenzen (cataract, algemener bekend als staar) vastgesteld. Het is niet zeker of er een verband bestaat tussen deze geneesmiddelen en het ontstaan van staar, maar het kan niet worden uitgesloten. De onderzoeksarts van uw kind kan vóór en tijdens behandeling met ELX/TEZ/IVA enkele **oogonderzoeken** uitvoeren.

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA, werd een verhoogde bloeddruk vastgesteld. De **bloeddruk** van uw kind zal tijdens het programma continu gecontroleerd worden.

Risico's voor de voortplanting:

De behandelend arts van uw kind zal nagaan of uw kind nakomelingen kan verwekken en of uw kind seksueel actief is. De behandelend arts van uw kind zal een serum- of urinezwangerschapstest uitvoeren als uw vrouwelijke kind zwanger kan raken. Uw kind mag niet zwanger raken of geen kind verwekken tijdens deelname aan dit programma, omdat ELX/TEZ/IVA van invloed kan zijn op een ongeboorte baby. Uw vrouwelijke kind mag ook geen borstvoeding geven tijdens deelname aan dit programma. Als uw kind seksueel actief is en nakomelingen kan verwekken, moeten hij/zij en zijn/haar partner ermee akkoord gaan een geschikte anticonceptiemethode toe te passen, bepaald door de behandelend arts (tenzij hij/zij onvruchtbaar is, d.w.z. niet zwanger kan worden of iemand zwanger kan maken) vanaf het ogenblik van ondertekening van de toestemming tot 90 dagen na de laatste dosis ELX//TEZ/IVA van dit programma. Vraag aan de onderzoeksarts van uw kind, welke anticonceptiemethode gebruikt moet worden en voor hoe lang.

Als uw kind een vrouwelijke deelnemer is en zwanger raakt tijdens het programma, of als uw kind een mannelijke deelnemer is en zijn vrouwelijke partner zwanger raakt tijdens het programma, dient u de onderzoeksarts hiervan onmiddellijk op de hoogte te brengen. Als uw kind een vrouwelijke deelnemer is en zwanger raakt, dient zij de inname van ELX/TEZ/IVA onmiddellijk stop te zetten. Als uw kind een mannelijke deelnemer is en zijn vrouwelijke partner zwanger raakt, dan moet hij een mannencondoom gebruiken om blootstelling van de foetus aan ELX/TEZ/IVA te voorkomen.

Als uw kind of de partner van uw kind zwanger raakt, zal de onderzoeksarts toestemming vragen om de zwangerschap tot het einde en de baby tot de leeftijd van één jaar te volgen.

Risico's van de procedures van het programma:

- **Spirometrie:** Wanneer de longen van uw kind getest worden, kan het zijn dat hij/zij de drang voelt om te hoesten of zich kortademig of duizelig voelt tijdens of na de test. Wanneer dit het geval is mag uw kind met de test stoppen.
- **Bloedafname:** Wanneer bij uw kind bloed afgenomen wordt met een naald, kan hierbij een prik gevoeld worden. Het kan een korte tijd pijn doen en soms kan de plaatst waar geprikt werd nadien pijnlijk aanvoelen of een blauwe verkleuring vertonen. Sommige kinderen voelen zich duizelig,

ervaren problemen met de maag of vallen flauw wanneer er bloed afgenomen wordt. Er bestaat een klein risico van infectie. Als de pijn of roodheid blijft aanhouden of verergert, raadpleeg dan uw onderzoeksarts.

Risico's van interactie met geneesmiddelen (geneesmiddelen die elkaar versterken of tegenwerken):

De combinatie van ELX/TEZ/IVA en andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke middelen en vitamines kan schadelijk zijn voor uw kind. Het is zeer belangrijk dat u uw onderzoeksarts op de hoogte brengt van alle geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke middelen en vitamines die uw kind inneemt, of van veranderingen die daarin zijn aangebracht tijdens de deelname van uw kind aan het programma. Er zijn bepaalde kruidengeneesmiddelen, zoals sintjanskruid, en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals pompelmoezen, of daaruit vervaardigde producten) die uw kind tijdens het programma niet mag innemen, drinken of eten. Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van ELX/TEZ/IVA beïnvloeden of kunnen de kans op bijwerkingen vergroten. De arts kan de dosering van bepaalde geneesmiddelen die in de bijsluiter staan, wijzigen. De onderzoeksarts van uw kind zal dit alles met u en uw kind bespreken.

Onbekende risico's

Er kunnen zich bijwerkingen voordoen die tot op heden nog niet bekend zijn. Als u denkt dat uw kind een probleem heeft, dient u contact op te nemen met uw onderzoeksarts, zelfs indien het niet om een hierboven of in de bijsluiter beschreven probleem gaat.