

[Summarized Information English](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Summarized Information_English

Product Name	Kaftrio
Active substance	Elexacaftor (ELX) / Tezacaftor (TEZ) / Ivacaftor (IVA) and Ivacaftor

<p>Indication and conditions of use</p>	<p>Combination therapy for Cystic fibrosis (CF) patients from 2 Through 5 Years of Age With Cystic Fibrosis Who Have At Least One F508del Mutation in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gene</p> <p>Strength and Route of Administration: All patients will receive the following regimen based on their weight:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients weighing <14 kg will receive 1 fixed-dose combination (FDC) sachet containing ELX 80 mg /TEZ 40 mg /IVA 60 mg once every morning (qam) and 1 sachet containing IVA 59.5 mg once every evening (qpm). • Patients weighing ≥14 kg will receive 1 FDC sachet containing ELX 100 mg/TEZ 50 mg /IVA 75 mg qam and 1 sachet containing IVA 75mg qpm. The ELX/TEZ/IVA regimen (FDC granules in the morning and IVA granules in the evening) should be administered with fat-containing food, either before or just after dosing for all formulations.
---	---

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>The treating physician will make an assessment to determine whether the patient meets the eligibility criteria outlined in the Physician Guidance Document (PGD) If a patient is approved by the responsible physician, Vertex will review the application in order to verify the patient’s eligibility prior to making the medicinal product available.</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients 2 through 5 years of age with confirmed diagnosis of CF and who have at least one F508del mutation in the CFTR gene. 2. Prior treatment for at least 6 months with an approved alternative CFTR modulator (if the patient is eligible and the treatment is available) AND 3. Severe manifestations of CF requiring 3 or more hospitalizations or ambulatory courses of intravenous antibiotics (or a combination of both) in the last 12 months, OR 4. Active on transplant list or evaluation underway but contraindicated, OR 5. CF-related failure to thrive* despite optimal management of nutrition and pancreatic function, OR 6. 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, if available. 7. As judged by the treating physician, the patient’s parent or legal guardian must be able to understand and ensure patient compliance with treatment requirements, restrictions, and instructions. <p>* Failure to thrive is defined as weight consistently below the 3rd to 5th percentile for age and sex, progressive decrease in weight to below the 3rd to 5th percentile, or a decrease in 2 major growth percentiles in a short period.</p> <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: <ul style="list-style-type: none"> • >5 × upper limit of normal (ULN) alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST), OR • >3 x ULN ALT or AST with >2 × 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 Lumacaftor/Ivacaftor
---	---

	<p>(LUM/IVA, Orkambi) or IVA (Kalydeco) primarily for safety and/or tolerability reasons.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. History of solid organ or hematological transplantation. 7. 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. 8. 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 enrollment, the following websites should be consulted for potential open clinical trials: https://www.clinicaltrials.gov/ and https://www.clinicaltrialsregister.eu/ 9. Patients who are eligible for other CFTR modulator therapies, but are not adherent to the prescribed treatment. 10. Patients who can be treated satisfactorily with an alternative approved, commercially available, and reimbursed medicinal product. 11. Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients. <p>If the patient is approved by Vertex for the program, his/her parent or legal guardian will have to sign an informed consent form (ICF). The treating physician will then submit a request to enrol the patient in the program to the responsible physician or the back-up responsible physician (Dr Stefanie Vincken or Prof Eef Vanderhelst). Please see Annex II for their contact details.</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>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 (AE) that places him/her at immediate risk, and discontinuation of ELX/TEZ/IVA treatment and withdrawal from the Managed Access Program (MAP) are considered necessary. • A patient is noncompliant with the MAP requirements.
--	--

<p>Duration of the program</p>	<p>The program will start as soon as this program is approved by the FAMHP and will continue until the drug product becomes commercially available in Belgium, or until it is required to terminate under applicable law.</p> <p>The medicinal product will be provided to all patients that are included in the program when the program stops until the medicinal product is commercially available in Belgium, in line with applicable law, unless the competent authority has decided otherwise because of scientific reasons.</p> <p>All documents related to the MAP will be archived by Vertex for at least 10 years.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The patients will have access to treatment only via 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. All participating patients will have access to the medicinal product via the hospital pharmacy. Access to the medicinal product will be granted free of charge.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Nathalie Klaykens Vertex Pharmaceuticals (Belgium) N.V Robert Schumanplein 11 B – 1040 Brussels Belgium</p> <p>Mob: +32 (0) 476 571254 Nathalie_Klaykens@vrtx.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused product should be returned to the site/treating physician for disposal in accordance with local guidelines.</p>

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<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. You should contact your child’s 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. You should seek immediate medical treatment for your child in case you are unable to contact the program doctor, or the primary care provider and you 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 drugs have the potential to cause side effects; the extent to which this occurs differs. Many are mild, but some can become life threatening if they are not treated. All known side effects of ELX/TEZ/IVA other than those described below are enclosed in the Investigator’s Brochure provided to your treating physician. Please ask your treating physician for side effects of ELX/TEZ/IVA.</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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.</p> <p>Safety Monitoring in This Program:</p> <p>In some study participants treated with ELX/TEZ/IVA, high liver enzymes in the blood have been observed. In some instances, these elevations have been associated with concomitant elevations of total blood bilirubin. Elevated liver enzymes may be a sign of liver injury. These abnormal liver enzymes (called ALT or AST) may get better after ELX/TEZ/IVA is stopped. Your child will have</p>
---	---

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 severe cases, significant liver injury can potentially become permanent and even be life-threatening. In patients with advanced liver disease (for example, cirrhosis and/or portal hypertension), there is a greater risk for worsening of liver function. The worsening of liver function can lead to a need for liver transplant.

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.

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.

ELX/TEZ/IVA contains a very small amount of lactose, a sugar found in dairy products. The amount of lactose in a single dose 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.

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Kaftrio
Nom de la substance active	Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) et ivacaftor
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement combiné pour les patients atteints de mucoviscidose (MV) âgés de 2 à 5 ans et présentant au moins une mutation F508del dans le gène du régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR)</p> <p>Concentration et voie d'administration: Tous les patients recevront le schéma posologique suivant en fonction de leur poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients pesant < 14 kg recevront 1 sachet d'association à dose fixe (ADF) contenant ELX 80 mg/TEZ 40 mg/IVA 60 mg une fois chaque matin (1x/matin) et 1 sachet contenant IVA 59,5 mg une fois chaque soir (1x/soir). • Les patients pesant ≥ 14 kg recevront 1 sachet d'ADF contenant ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg 1x/matin et 1 sachet contenant IVA 75 mg 1x/soir. Le schéma posologique ELX/TEZ/IVA (granules d'ADF le matin et granules d'IVA le soir) doit être administré avec des aliments contenant des matières grasses, avant ou juste après l'administration de toutes les formulations.
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Le médecin traitant réalisera une évaluation pour déterminer si le patient satisfait aux critères d'éligibilité décrits dans le document d'orientation du médecin (Physician Guidance Document, PGD). Si un patient est approuvé par le médecin responsable, Vertex examinera la demande afin de vérifier l'éligibilité du patient avant de mettre à disposition le médicament.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients âgés de 2 à 5 ans ayant un diagnostic confirmé de MV et présentant au moins une mutation F508del dans le gène CFTR. 2. Traitement antérieur pendant au moins 6 mois par un autre modulateur de CFTR approuvé (si le patient est éligible et que le traitement est disponible) ET 3. Manifestations sévères de la MV nécessitant 3 hospitalisations ou plus ou des traitements ambulatoires d'antibiotiques par voie intraveineuse (ou une association des deux) au cours des 12 derniers mois OU 4. Sur la liste active de transplantation ou évaluation en cours mais contre-indiquée OU 5. Retard de croissance staturo-pondérale lié à la MV* malgré une prise en charge optimale de l'alimentation et de la fonction pancréatique OU

6. Patients avec un pourcentage prédit pour le volume expiratoire maximal par seconde (ppVEMS) < 40 pendant au minimum 60 jours consécutifs avant la date de remplissage du formulaire de demande, si disponible.
7. De l'avis du médecin traitant, le parent ou le tuteur légal du patient doit être en mesure de comprendre et de s'assurer de l'observance par le patient des exigences, des restrictions et des instructions du traitement.

*Un retard de croissance est défini comme un poids constamment inférieur au 3^e à 5^e centile pour l'âge et le sexe, à une diminution progressive du poids en dessous du 3^e à 5^e centile ou à une diminution de 2 centiles de croissance majeurs sur une courte période.

Critères d'exclusion

1. Patients recevant à l'heure actuelle une ventilation mécanique invasive.
2. Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Les patients avec un score de Child-Pugh de classe B sont également exclus, sauf s'il existe un besoin médical clair et si les bénéfices de l'ELX/TEZ/IVA l'emportent sur les risques, selon le médecin traitant.
3. Tout antécédent de maladie hépatique avancée, avec ou sans insuffisance hépatique, qui, selon l'avis du médecin traitant, pourrait constituer un risque excessif lors de l'administration de l'ELX/TEZ/IVA au patient.
4. L'une des valeurs de laboratoire anormales suivantes lors de l'évaluation de l'éligibilité :
 - > 5 × la limite supérieure de la normale (LSN) pour le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) OU
 - > 3 × LSN pour l'ALAT ou l'ASAT avec > 2 × LSN pour la bilirubine totale
5. Antécédent de toute autre comorbidité qui, selon l'avis du médecin traitant, pourrait constituer un risque excessif lors de l'administration de l'ELX/TEZ/IVA au patient, notamment chez les patients ayant interrompu le lumacaftor/l'ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi) ou l'IVA (Kalydeco) principalement pour des raisons de sécurité d'emploi et/ou de tolérance.
6. Antécédents de transplantation d'organe solide ou hématologique.
7. Participation, en cours ou précédente, à une étude portant sur un médicament expérimental dans les 5 demi-vies terminales du médicament expérimental précédent ou dans les 30 jours, selon l'éventualité la plus longue, suivant la première administration de l'ELX/TEZ/IVA.
8. Patients éligibles à participer aux études cliniques en cours évaluant l'ELX/TEZ/IVA ou un autre médicament dans la même indication. Avant d'envisager l'inclusion d'un patient, les sites Web suivants doivent être consultés pour rechercher les essais cliniques ouverts potentiels :

	<p>https://www.clinicaltrials.gov/ et https://www.clinicaltrialsregister.eu/</p> <p>9. Patients éligibles à d'autres traitements par modulateur de CFTR, mais qui ne respectent pas le traitement prescrit.</p> <p>10. Patients pouvant être traités de façon satisfaisante avec un autre médicament approuvé, disponible sur le marché et remboursé.</p> <p>11. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.</p> <p>Si Vertex approuve la participation du/de la patient(e) au programme, ses parents ou son tuteur légal devront signer un formulaire de consentement éclairé (FCE). Le médecin traitant devra alors déposer une demande auprès du médecin responsable ou du médecin responsable suppléant pour inscrire le/la patient(e) au programme (Dr Stefanie Vincken ou Pr Eef Vanderhelst). Veuillez consulter l'Annexe II pour leurs coordonnées.</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>Le traitement par ELX/TEZ/IVA doit être temporairement ou définitivement arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un patient développe une affection médicale qui nécessite un traitement concomitant prolongé par un médicament non recommandé pour une administration en concomitance avec l'ELX/TEZ/IVA ou une interruption prolongée de l'ELX/TEZ/IVA. • Un patient présente un événement indésirable (EI) qui le met en situation de risque immédiat et l'interruption du traitement par ELX/TEZ/IVA, ainsi que le retrait du programme d'accès contrôlé (Managed Access Program, MAP) sont jugés nécessaires. • Un patient ne respecte pas les exigences du MAP.
Durée	<p>Le programme commencera dès que ce programme est approuvé par l'AFMPS et se poursuivra jusqu'à ce que le médicament devienne disponible sur le marché en Belgique ou jusqu'à ce qu'il doive être mis fin au programme conformément à la loi en vigueur.</p> <p>Le médicament sera fourni à tous les patients inclus dans le programme lorsque le programme est arrêté, jusqu'à ce que le médicament soit disponible sur le marché en Belgique, conformément à la loi en vigueur, sauf si l'autorité compétente en a décidé autrement pour des raisons scientifiques.</p> <p>Tous les documents liés au MAP seront archivés par Vertex pendant au moins 10 ans.</p>

<p>Conditions de distribution</p>	<p>Les patients auront accès au traitement par l'intermédiaire de leur médecin traitant uniquement. L'éligibilité doit être examinée et documentée par le médecin traitant et évaluée par le médecin responsable avant que Vertex examine la demande. Le médecin responsable donnera son avis par écrit dès que possible, attendu dans un délai d'une semaine. Si le médecin responsable l'approuve, Vertex examinera la demande et fournira une réponse dans les 7 jours suivant la réception de la demande achevée.</p> <p>Vertex mettra tout en œuvre pour accélérer les demandes des patients, le cas échéant, pour faciliter l'accès à l'ELX/TEZ/IVA pour tous les patients éligibles. Si la participation du patient est approuvée par Vertex, Vertex fournira le médicament au médecin traitant, qui le dispensera au patient. La commande est normalement livrée dans les 3 à 5 jours ouvrés suite à l'approbation par Vertex du patient et de la commande de médicament en cours. Tous les patients participants auront accès au médicament par l'intermédiaire de la pharmacie de l'hôpital. L'accès au médicament sera accordé sans frais.</p>
<p>Responsable du programme</p>	<p>Nathalie Klaykens Vertex Pharmaceuticals (Belgium) N.V Robert Schumanplein 11 B – 1040 Brussels Belgique</p> <p>Mob: +32 (0) 476 571254 Nathalie_Klaykens@vrtx.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés sont traités</p>	<p>Tout produit non utilisé doit être restitué au centre ou au médecin traitant en vue de sa mise au rebut, conformément aux directives locales.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Risques inconnus Des effets secondaires qui ne sont pas encore connus pourraient survenir. Vous devez appeler le médecin de votre programme si vous pensez que votre enfant présente un problème, même si celui-ci n'est pas décrit ci-dessous. Les patients seront surveillés en cas d'éventuels effets secondaires tout au long du programme. Vous devez contacter le médecin du programme ou le médecin généraliste de votre enfant dès que possible en cas de problème médical, d'effet secondaire ou de changement dans l'affection médicale ou l'état de santé de votre enfant. Vous devez consulter immédiatement un médecin pour votre enfant si vous n'êtes pas en mesure de contacter le médecin du programme, ou le médecin généraliste de votre enfant si vous estimez qu'il s'agit d'une urgence. Les risques et gênes possibles sont énumérés ci-dessous ; cependant, il peut exister d'autres risques et des effets secondaires qui ne sont pas encore connus.</p> <p>Risques associés au traitement combiné triple par elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA) (appelé ELX/TEZ/IVA) :</p>

Tous les médicaments ont le potentiel de provoquer des effets secondaires ; la mesure dans laquelle cela se produit diffère. Beaucoup sont bénins, mais certains peuvent devenir fatals s'ils ne sont pas traités. Tous les effets secondaires connus de l'ELX/TEZ/IVA autres que ceux décrits ci-dessous sont inclus dans la brochure de l'investigateur fournie à votre médecin traitant. Veuillez discuter des effets secondaires de l'ELX/TEZ/IVA avec votre médecin traitant.

Les lésions hépatiques et l'aggravation de la fonction hépatique peuvent constituer un effet secondaire grave de l'association ELX/TEZ/IVA chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique grave. L'aggravation de la fonction hépatique peut être grave et nécessiter une greffe.

L'augmentation des enzymes hépatiques dans le sang est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose, mais elle peut aussi être le signe d'une lésion hépatique. Si l'un des **signes** possibles suivants de lésion hépatique survient, **un médecin doit être contacté immédiatement** :

- Douleur ou gêne dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac (abdominale)
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- Perte d'appétit
- Nausées ou vomissements
- Urine foncée

Chez certains patients participant à l'étude ayant reçu l'ELX/TEZ/IVA, des **éruptions cutanées** ont été observées. Parmi les patients participant à l'étude traités par ELX/TEZ/IVA, les éruptions cutanées se remarquaient plus fréquemment chez les femmes, en particulier celles prenant des hormones pour éviter de débiter une grossesse. Dans certains cas, les éruptions cutanées ont été sévères et ont nécessité un traitement ou ont conduit à l'arrêt de l'ELX/TEZ/IVA. Les éruptions cutanées se sont améliorées après l'arrêt du traitement par ELX/TEZ/IVA.

Surveillance de la sécurité du programme :

Chez certains patients participant à l'étude ayant reçu l'ELX/TEZ/IVA, des taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang ont été observés. Dans certains cas, ces élévations ont été associées à des élévations concomitantes de la bilirubine sanguine totale. Une élévation des enzymes hépatiques peut être un signe de lésion hépatique. Ces anomalies des enzymes hépatiques (appelées ALAT ou ASAT) peuvent s'améliorer après l'arrêt de l'ELX/TEZ/IVA. Votre enfant fera l'objet d'une **prise de sang destinée à vérifier ses enzymes hépatiques** pendant le programme. Ces anomalies des enzymes hépatiques peuvent s'améliorer après l'arrêt de l'ELX/TEZ/IVA.

Dans les cas sévères, une lésion significative du foie peut éventuellement devenir permanente, voire menacer le pronostic vital. Chez les patients atteints

d'une maladie hépatique avancée (par exemple, cirrhose et/ou hypertension portale), il existe un risque accru d'aggravation de la fonction hépatique. L'aggravation de la fonction hépatique peut nécessiter une greffe de foie.

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. Le médecin du programme qui suit votre enfant pourra réaliser des **examens oculaires** avant et pendant le traitement par ELX/TEZ/IVA.

Chez certains patients participant à l'étude ayant reçu le traitement par ELX/TEZ/IVA, une augmentation de la tension artérielle a été observée. La **tension artérielle** de votre enfant sera surveillée au cours du programme.

Risques liés aux procédures du programme :

- **Spirométrie** : lors des tests pulmonaires effectués sur votre enfant, il/elle pourrait ressentir le besoin de tousser, se sentir essoufflé(e) ou ressentir des étourdissements pendant ou après le test. Votre enfant peut arrêter s'il/si elle ressent l'un de ces effets.
- **Prélèvement d'échantillons de sang** : lorsque du sang est prélevé à votre enfant avec une aiguille, il/elle 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 présenter une ecchymose. Certains enfants 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, appelez le médecin du programme.

Risques d'interaction médicamenteuse (médicaments agissant ensemble ou les uns contre les autres) :

L'association de l'ELX/TEZ/IVA et de tous les autres médicaments, compléments alimentaires, remèdes naturels, et même vitamines pourrait éventuellement être nocive pour votre enfant. Il est très important que vous informiez le médecin du programme de tous les médicaments, compléments alimentaires, remèdes naturels et vitamines que prend votre enfant, ou des changements apportés à ceux qu'il prend, pendant la durée de sa participation au programme. Pendant le programme, votre enfant ne doit pas consommer certains médicaments à base de plantes, tel que le millepertuis, et certains fruits et jus de fruits (tels que le pamplemousse et les produits à base de pamplemousse). Certains médicaments peuvent affecter le mode d'action de l'ELX/TEZ/IVA ou augmenter le risque d'effets secondaires. Le médecin pourrait modifier la dose de certains médicaments qui sont énumérés dans la notice du patient. Le médecin du programme qui suit votre enfant les passera en revue avec vous et votre enfant.

	<p>ELX/TEZ/IVA contient une très faible quantité de lactose, un sucre présent dans les produits laitiers. La quantité de lactose dans une dose unique 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>
--	---

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Kaftrio
Naam actieve substantie	Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) en Ivacaftor
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Combinatiebehandeling voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar oud met cystische fibrose (CF) die ten minste één F508del-mutatie hebben in het ‘cystic fibrosis transmembrane conductance regulator’ (CFTR)-gen</p> <p>Sterkte en toedieningsweg: Alle patiënten krijgen het volgende regime op basis van hun gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten die < 14 kg wegen, krijgen 1 zakje met vaste dosiscombinatie (FDC) met ELX 80 mg /TEZ 40 mg /IVA 60 mg eenmaal per ochtend (qam) en 1 zakje met IVA 59,5 mg eenmaal per avond (qpm). • Patiënten die ≥ 14 kg wegen, krijgen 1 zakje FDC met ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg qam en 1 zakje met IVA 75 mg qpm. Het ELX/TEZ/IVA-regime (FDC-korrels 's ochtends en IVA-korrels 's avonds) moet voor alle formuleringen worden toegediend met vetrijke voeding, vóór of net na toediening.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>De behandelend arts zal beoordelen of de patiënt voldoet aan de geschiktheidscriteria beschreven in de gids voor de arts (Physician Guidance Document, PGD). Als een patiënt door de verantwoordelijke arts wordt goedgekeurd, zal Vertex de aanvraag beoordelen om de geschiktheid van de patiënt te controleren voordat het geneesmiddel beschikbaar wordt gesteld.</p> <p>Inclusiecriteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patiënten van 2 tot en met 5 jaar met bevestigde diagnose van CF en die ten minste één F508del-mutatie in het CFTR-gen hebben. 2. Eerdere behandeling gedurende ten minste 6 maanden met een goedgekeurde alternatieve CFTR-modulator (als de patiënt in aanmerking komt en de behandeling beschikbaar is) EN 3. Ernstige manifestaties van CF waarvoor 3 of meer ziekenhuisopnames of ambulante kuren met intraveneuze antibiotica (of een combinatie van beide) nodig zijn geweest in de afgelopen 12 maanden, OF 4. Actief op transplantatielijst of lopende beoordeling maar gecontra-indiceerd, OF 5. CF-gerelateerd onvermogen om te gedijen* ondanks optimaal beheer van voeding en alveesklierfunctie, OF 6. Patiënten met een percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (ppFEV1) van < 40 gedurende ten minste 60 opeenvolgende dagen vóór de datum van invulling van het aanvraagformulier, indien beschikbaar.

	<p>7. Naar het oordeel van de behandelend arts moet de ouder of wettelijke voogd van de patiënt in staat zijn om de vereisten, beperkingen en instructies van de behandeling te begrijpen en ervoor te zorgen dat de patiënt deze naleeft.</p> <p>* De definitie van onvermogen om te gedijen, is een gewicht dat aanhoudend lager is dan het 3de tot 5de percentiel voor de leeftijd en het geslacht, progressieve gewichtsverlaging tot onder het 3de tot 5de percentiel of een daling in 2 grote groeipercentielen over een korte periode.</p> <p>Exclusiecriteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patiënten die momenteel invasieve mechanische ventilatie ontvangen. 2. Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Patiënten met Child-Pugh-klasse B zijn ook uitgesloten, tenzij er een duidelijke medische behoefte is en de voordelen van ELX/TEZ/IVA volgens de behandelend arts opwegen tegen de risico's. 3. Voorgeschiedenis van een geavanceerde leverziekte met of zonder leverinsufficiëntie die, naar het oordeel van de behandelend arts, eenodeloos risico zou inhouden bij toediening van ELX/TEZ/IVA aan de patiënt. 4. Eender welke van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden tijdens de geschiktheidsbeoordelingen: <ul style="list-style-type: none"> • $> 5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) van alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT), OF • $> 3 \times$ ULN van ALAT of ASAT met $> 2 \times$ ULN van totale bilirubine 5. Voorgeschiedenis van eender welke comorbiditeit die, naar het oordeel van de behandelend arts, een te groot risico zou inhouden bij toediening van ELX/TEZ/IVA aan de patiënt, waaronder patiënten die lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi) of IVA (Kalydeco) hebben stopgezet, voornamelijk om veiligheids- en/of verdraagbaarheidsredenen. 6. Voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan of bloedtransplantatie. 7. Huidige of eerdere deelname aan een studie naar een studiegeneesmiddel binnen 5 terminale halfwaardetijden van het eerdere studiegeneesmiddel of 30 dagen, afhankelijk van wat langer is, vóór de eerste toediening van ELX/TEZ/IVA. 8. Patiënten die geschikt zijn voor deelname aan lopende klinische studies ter beoordeling van ELX/TEZ/IVA of een geneesmiddel voor dezelfde indicatie. Voordat een patiënt wordt overwogen voor registratie in de studie, moeten de volgende websites worden geraadpleegd voor mogelijke open klinische studies: https://www.clinicaltrials.gov/ en https://www.clinicaltrialsregister.eu/ 9. Patiënten die in aanmerking komen voor andere CFTR-modulatorbehandelingen, maar zich niet aan de voorgeschreven behandeling houden.
--	---

10. Patiënten die naar tevredenheid kunnen worden behandeld met een ander goedgekeurd geneesmiddel dat in de handel verkrijgbaar is en wordt vergoed.
11. Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen.

Als de patiënt door Vertex wordt goedgekeurd voor het programma, moeten zijn/haar ouder(s) of wettelijke vertegenwoordiger een formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) ondertekenen. De behandelend arts zal vervolgens bij de verantwoordelijke arts of gedelegeerde verantwoordelijke arts (dr. Stefanie Vincken of prof. Eef Vanderhelst) een aanvraag indienen voor registratie van de patiënt in het programma. Zie Bijlage II voor hun contactgegevens.

De verantwoordelijke arts zal de uitkomst van de beoordeling aan de aanvragende arts communiceren.

Het geneesmiddel kan enkel worden besteld wanneer een positief besluit van zowel Vertex als de verantwoordelijke arts is ontvangen.

De behandeling met ELX/TEZ/IVA moet onderbroken of blijvend stopgezet worden om eender welk van de volgende redenen:

- Een patiënt krijgt een medische aandoening die langdurige gelijktijdige behandeling met een geneesmiddel vereist dat niet is aanbevolen voor gelijktijdige toediening met ELX/TEZ/IVA of die langdurige onderbreking van ELX/TEZ/IVA vereist.
- Een patiënt heeft een bijwerking (adverse event, AE) waardoor hij/zij een onmiddellijk risico loopt en waardoor stopzetting van de behandeling met ELX/TEZ/IVA en terugtrekking uit het programma voor gecontroleerde toegang (Managed Access Program, MAP) noodzakelijk worden geacht.
- Een patiënt leeft de vereisten van het MAP niet na.

<p>Looptijd</p>	<p>Het programma start zodra het goedgekeurd wordt door het FAGG en zal voortduren tot het geneesmiddel in België in de handel verkrijgbaar wordt, of tot het in overeenstemming met de toepasselijke wet moet worden gestaakt.</p> <p>Na afloop van het programma zal het geneesmiddel worden verstrekt aan alle patiënten in het programma, tot het geneesmiddel in België in de handel verkrijgbaar wordt, in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving, tenzij de bevoegde overheid anders heeft beslist wegens een wetenschappelijke reden.</p> <p>Alle documenten met betrekking tot het MAP worden minimaal 10 jaar door Vertex gearhiveerd.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>De patiënt krijgt alleen toegang tot de behandeling via zijn/haar behandelend arts. Geschiktheid moet worden beoordeeld en gedocumenteerd door de behandelend arts en door de verantwoordelijke arts voordat Vertex het verzoek beoordeelt. De verantwoordelijke arts zal zo spoedig mogelijk schriftelijk advies uitbrengen, naar verwachting binnen een week. Indien goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal Vertex het verzoek beoordelen en een reactie geven binnen 7 dagen nadat het verzoek is ontvangen.</p> <p>Vertex zal alles in het werk stellen om de verzoeken van patiënten snel te behandelen om de toegang tot ELX/TEZ/IVA voor alle in aanmerking komende 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 arriveert normaal gesproken binnen 3-5 werkdagen nadat Vertex de patiënt heeft goedgekeurd en de bestelling van het geneesmiddel heeft geplaatst. Alle deelnemende patiënten krijgen toegang tot het geneesmiddel via de ziekenhuisapotheek. Het geneesmiddel zal gratis worden verstrekt.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>Nathalie Klaykens Vertex Pharmaceuticals (Belgium) N.V Robert Schumanplein 11 B – 1040 Brussels België</p> <p>Mob: +32 (0) 476 571254 Nathalie_Klaykens@vrtx.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Al het niet-gebruikte geneesmiddel moet aan het studiecentrum/de behandelend arts worden geretourneerd voor vernietiging in overeenstemming met de lokale richtlijnen.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Onbekende risico's Bijwerkingen die momenteel nog onbekend zijn, zijn mogelijk. U moet de arts van het programma opbellen als u denkt dat uw kind een probleem heeft, zelfs als het hieronder niet is beschreven. Patiënten worden tijdens het programma gevolgd voor mogelijke bijwerkingen. U moet zo snel mogelijk contact opnemen met de arts van het programma of de huisarts van uw kind in geval van een medisch probleem, bijwerking of een verandering in de medische aandoening of gezondheid. U moet onmiddellijk medische behandeling zoeken voor uw kind als u niet in staat bent om contact op te nemen met de arts van het programma of de huisarts en u denkt dat het een noodgeval is. Mogelijke risico's en ongemakken staan hieronder vermeld. Er kunnen echter andere risico's en bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn.</p> <p>Risico's in verband met elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA) drievoudige combinatiebehandeling (aangeduid als ELX/TEZ/IVA): Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. De mate waarin dit gebeurt, verschilt. Veel bijwerkingen zijn licht, maar sommige bijwerkingen kunnen levensbedreigend worden als ze niet worden behandeld. Alle bekende bijwerkingen van ELX/TEZ/IVA die niet hieronder worden beschreven, staan in de brochure voor de onderzoeker die uw behandelend arts heeft ontvangen. Vraag uw behandelend arts wat de bijwerkingen van ELX/TEZ/IVA zijn.</p> <p>Een ernstige bijwerking van ELX/TEZ/IVA kan leverschade en verslechtering van de leverfunctie zijn bij mensen met ernstige leverziekte. De verslechtering van de leverfunctie kan ernstig zijn en kan transplantatie vereisen.</p> <p>Verhoogde leverenzymen in het bloed komen vaak voor bij patiënten met CF, maar kunnen ook een teken zijn van leverletsel. In geval van een van de volgende mogelijke tekenen van leverletsel, moet onmiddellijk contact worden opgenomen met een arts:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pijn of ongemak in het rechterbovendeele van de maag (buik) • Geel worden van de huid of het witte deel van de ogen • Verlies van eetlust • Misselijkheid of braken • Donkere urine <p>Bij sommige deelnemers aan de studie die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA, werd huiduitslag waargenomen. Bij studiedeelnemers die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA, kwam huiduitslag vaker voor bij vrouwen, vooral bij vrouwen die hormonen gebruiken ter voorkoming van zwangerschap. In sommige gevallen was de huiduitslag ernstig en was behandeling nodig of leidde de huiduitslag tot stopzetting van ELX/TEZ/IVA. De huiduitslag verbeterde nadat ELX/TEZ/IVA werd gestopt.</p> <p>Veiligheidsopvolging in dit programma: Bij sommige studiedeelnemers die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA, zijn verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed waargenomen. In sommige gevallen werden deze verhogingen geassocieerd met gelijktijdige</p>
---	--

verhogingen van totaal bilirubine in het bloed. Verhoogde leverenzymen kunnen een teken zijn van leverletsel. Deze afwijkende waarden van leverenzymen (ALAT of ASAT genoemd) kunnen beter worden na stopzetting van ELX/TEZ/IVA. Tijdens het programma wordt bij uw kind **bloed afgenomen om zijn/haar leverenzymen te controleren**. Deze afwijkende waarden van leverenzymen kunnen normaliseren nadat ELX/TEZ/IVA is gestopt.

In ernstige gevallen kan aanzienlijk leverletsel mogelijk blijvend worden en zelfs levensbedreigend zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte (bijvoorbeeld cirrose en/of portale hypertensie) is er een groter risico op verslechtering van de leverfunctie. De verslechtering van de leverfunctie kan leiden tot een noodzaak van levertransplantatie.

Bij sommige kinderen of adolescenten die met IVA-bevattende kuren behandeld werden, zijn afwijkingen van de ooglenzen (staar) gemeld. Het verband tussen deze geneesmiddelen en staar is niet zeker, maar kan niet worden uitgesloten. De arts van het programma van uw kind kan voorafgaand aan en tijdens de behandeling met ELX/TEZ/IVA **oogonderzoeken** doen.

Bij sommige studiedeelnemers die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA, werden verhogingen van de bloeddruk waargenomen. De **bloeddruk** van uw kind wordt tijdens het programma gecontroleerd.

Risico's van de programmaprocedures:

- Spirometrie: Wanneer de longen van uw kind worden getest, kan het tijdens of na de test de behoefte voelen om te hoesten, of kan het zich kortademig of duizelig voelen. Uw kind kan stoppen als het een van deze symptomen voelt.
- Bloedafname: Wanneer er bloed wordt afgenomen met een naald, kan uw kind een prikje voelen. Het doet even pijn en soms voelt de plek waar de naald is ingebracht pijnlijk of vormt zich een blauwe plek. Sommige kinderen 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, moet u de arts van het programma opbellen.

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

De combinatie van ELX/TEZ/IVA en eventuele andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke geneesmiddelen en vitamines kunnen schadelijk zijn voor uw kind. Het is heel belangrijk dat u de arts van het programma vertelt over elk geneesmiddel, voedingssupplement, natuurlijke remedie en vitamine die of dat uw kind neemt, of veranderingen in wat het neemt, terwijl uw kind aan het programma deelneemt. Er zijn bepaalde kruidenmiddelen, zoals sint-janskruid, en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals pomelmoes of producten gemaakt met pomelmoes), die uw kind tijdens het programma niet mag gebruiken. Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op hoe ELX/TEZ/IVA werkt of kunnen bijwerkingen waarschijnlijker maken. De arts kan de dosis wijzigen van

	<p>bepaalde geneesmiddelen die in de bijsluiter staan. De arts van het programma van uw kind zal ze met u en uw kind doornemen. ELX/TEZ/IVA bevat een hele kleine hoeveelheid lactose, een suiker die in zuivelproducten voorkomt. De hoeveelheid lactose in één enkele dosis is ongeveer dezelfde als de hoeveelheid in één theelepel melk. Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheid lactose symptomen teweegbrengt bij mensen met een lactose-intolerantie</p>
--	--