

Product Name	Trisenox®
Active substance	Arsenic Trioxide (As ₂ O ₃)
Indication and conditions of use	<p>Medical Need program (MNP) for the use of Trisenox® in combination with all-trans retinoic acid (ATRA) for the first-line treatment of low or intermediate risk acute promyelocytic leukemia (APL).</p> <p><u>Treatment induction:</u> Trisenox® (0.15mg/kg/day) will be administered intravenously daily over a 2-hour period, until complete remission, for a maximum of 60 days. ATRA (All-trans retinoic acid - 45mg/m²/day will be administered daily in two equivalent doses until complete remission, for a maximum of 60 days.</p> <p><u>Treatment consolidation:</u> Trisenox® (0.15mg/kg/day) will be administered intravenously for 5 days per week on a 4-weeks-on/4-weeks-off schedule for a total of 4 courses. ATRA (45mg/m²/day) will be administered daily on a 2-weeks-on/2-weeks-off schedule for a total of 7 courses.</p> <p>Treatment with ATRA should be initiated at the time of diagnosis, as per routine practice.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient is at least 18 years of age • The patient has newly diagnosed APL that is: <ul style="list-style-type: none"> ○ Categorized as low or intermediate risk with a leucocyte count $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ○ Positive for the PML-RARA fusion gene, confirmed by RT-PCR or by the presence of the t(15;17) translocation through karyotyping or FISH. <p><u>Note that:</u> given the urgency to start treatment as soon as possible after diagnosis (within 48 hours), a first box of Trisenox® may be sent prior to the availability of the PML-RARA fusion gene test result if there is a strong suspicion (morphological and clinical) of the diagnosis.</p> <p>However, to request additional doses of Trisenox®, the presence of PML-RARA fusion gene should be confirmed by RT-PCR.</p> • The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. • The patient is not eligible for a clinical trial running with Trisenox® and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. <p><u>Note that:</u> There is one clinical trial ongoing in Belgium in the proposed patient population: ‘A randomized trial assessing the role of arsenic trioxide and or ATRA during consolidation course in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL)’ (EudraCT: 2005-005397-74). Refer to the EU Clinical Trials Register for additional information regarding this clinical trial (https://www.clinicaltrialsregister.eu/).</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient has newly diagnosed APL that is categorized as high risk (leukocyte count $> 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$) • Hypersensitivity to the active ingredient or any excipients of Trisenox®. <p>Considering the urgency of the disease, all requests for inclusion of the patient in the MNP will be treated as soon as possible, and at the latest within 24 hours after receiving the request.</p>
<p>Duration of the program</p>	<p>The medical need program will commence after approval of the program by the FAMHP.</p> <p>The medical need program will be terminated when Trisenox® is commercially available in Belgium for the treatment of the indication outlined in this medical need program or until TEVA Pharma Belgium nv/sa decides to stop the medical need program. IF TEVA decides to stop the program, all patients under treatment will continue to be treated free of charge until the patient or physician decides to discontinue.</p>

<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will receive the treatment from their treating physician. Treatment will commence after:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The treating physician has completed and submitted a treatment request form and physician statement to the sponsor coordinating physician. - The patient has provided informed consent <p>Given the medical urgency and the need to start the treatment immediately, conditional approval to include the patient may be provided prior to the availability of the PML-RARA fusion gene test result if there is a strong suspicion (morphological and clinical) of the diagnosis and a first box of Trisenox® (10 Injection vials) will be delivered to the treating physician, within 24 hours, for induction treatment. However, to request additional treatment, presence of the PML-RARA fusion gene must be confirmed by RT-PCR.</p> <p>All requests for inclusion of the patient in the MNP will be treated as soon as possible, and at the latest within 24 hours after receiving the request.</p> <p>To receive additional doses of Trisenox® for the induction course and consolidation treatment, the physician needs to submit a new treatment request form.</p> <p>Trisenox® will be provided free of charge.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Responsible Physician: Dr S. Wittnebel Jules Bordet Instituut AV. Waterloolaan 121 1000 Brussels Sebastian.Wittnebel@bordet.be</p> <p>Sponsor coordinating physician/Back-up physician: Annemie Mertens, MD Teva Pharma Belgium Laarstraat 16 2310 Wilrijk Tel: +32 3 820 46 57 Annemie.Mertens@tevelgium.be</p> <p>Sponsor: TEVA Pharma Belgium nv/sa</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Unused medication will be appropriately destroyed through the hospital dispensary.</p>

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Very common adverse events (may occur in more than 1 out of 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue, pain, fever, headache - Nausea, vomiting, diarrhea - Dizziness, myalgia, paresthesia - Pruritus or rash - Hyperglycemia, edema - Dyspnea, tachycardia, ECG abnormalities - Hypokalemia, hypomagnesaemia, abnormal liver function (increased alanine amino transferase and aspartate amino transferase) <p>common adverse events (may occur in fewer than 1 out of 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pancytopenia, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, leukocytosis - Chills, weight gain - Febrile neutropenia, herpes zoster - Chest pain, hypoxia, pleural or pericardial effusion, pulmonary alveolar hemorrhage, hypotension, ventricular extrasystoles - Vasculitis, convulsion, arthralgia, bone pain - Hyponatremia, hypermagnesemia, ketoacidosis, hyperbilirubinemia, increased blood creatinine, renal failure - Abdominal pain - Erythema, face edema, vision blurriness <p>Other adverse events (frequency cannot be assessed based on available data):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia, sepsis - Pneumonitis, cardiac failure - Dehydration, fluid retention, confused state <p>Adverse event reporting: If patients experience any adverse event they should contact their treating physician, pharmacist or nurse. This includes adverse events not presented in the list above.</p>
---	---

Nom du médicament	Trisenox®
Nom de la substance active	Trioxyde d'arsenic (As ₂ O ₃)
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme médical d'urgence (PMU) concernant l'utilisation du Trisenox® en association avec l'acide tout trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne) pour le traitement de première ligne de la leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire.</p> <p>Traitement d'induction : TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, injectée quotidiennement sur une période de 2 heures jusqu'à rémission complète, pour une durée maximale de 60 jours. L'ATRA (45 mg/m²/jour) doit être administré par voie orale à raison de deux prises équivalentes par jour jusqu'à rémission complète, pour une durée maximale de 60 jours.</p> <p>Traitement de consolidation : TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 5 jours par semaine. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines, suivies de 4 semaines d'interruption, le nombre de cycles étant de 4 au total. L'ATRA (45 mg/m²/jour) doit être administré quotidiennement par voie orale. Le traitement doit être poursuivi pendant 2 semaines, suivies de 2 semaines d'interruption, le nombre de cycles étant de 7 au total</p> <p>L' ATRA doit être initié au moment du diagnostic selon la pratique courante.</p>
Conditions, délais et modalités d'admission des patients dans le programme	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être âgés de 18 ans et plus • Les patients doivent être atteints d'une LPA nouvellement diagnostiquée <ul style="list-style-type: none"> ○ Catégorisée comme étant à risque faible ou intermédiaire (nombre de leucocytes ≤ 10 x 10³/µl) ○ Positive pour le gène de fusion PML-RARA, confirmé par RT-PCR ou caractérisée par la présence de la translocation t(15;17), confirmé par caryotypage ou FISH. <p><u>A noter</u> : Etant donné la nécessité de commencer le traitement le plutôt possible après le diagnostic (endéans les 48 heures), la première boîte de Trisenox® peut être envoyée avant la disponibilité des résultats du test du gène de fusion PML-RARA, en cas de forte suspicion (morphologique et clinique) du diagnostic. Toutefois, la présence du gène de fusion PML-RARA doit être confirmée par RT-PCR pour pouvoir faire une demande de traitement supplémentaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante par les traitements alternatifs disponibles sur le marché • Le patient ne peut pas participer à un essai clinique sur le Trisenox® et/ ou à un essai clinique pour l'indication envisagée dans ce programme. <p><u>A noter</u> : Un essai clinique est actuellement en cours en Belgique dans la population de patients proposée : 'A randomized trial assessing the role of arsenic trioxide and or ATRA during consolidation course in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL)' (EudraCT : 2005-005397-74). Veuillez-vous référer au Registre des essais cliniques de l'UE pour accéder à des documents supplémentaires concernant cet essai clinique (https://www.clinicaltrialsregister.eu/).</p>

	<p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient est atteint de LPA à haut risque (nombre de leucocytes > 10 x 10³/μl) • Hypersensibilité au principe actif ou à d'autres composants du Trisenox® <p>Compte tenu de l'urgence de la maladie, toutes les demandes d'inclusion du patient dans le MNP seront traitées dès que possible, et plus tard dans les 24 heures suivant la réception de la demande.</p>
Durée du programme	<p>Le programme médical d'urgence débutera après approbation par l'AFMPS. Le programme médical d'urgence prendra fin lorsque le Trisenox® sera commercialisé en Belgique pour le traitement de l'indication décrite dans ce programme médical d'urgence ou jusqu'à ce que TEVA Pharma Belgium nv/sa ne décide d'y mettre un terme. Si TEVA décide de mettre un terme au programme, tous les patients sous traitement continueront d'être traités gratuitement jusqu'à ce que le patient ou le médecin ne décide d'arrêter.</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients se verront administrer le traitement par leur médecin traitant. Le traitement commencera dès que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le médecin traitant aura rempli et soumis au médecin coordinateur du sponsor un formulaire de demande de traitement et une déclaration du médecin - Le patient aura donné son consentement éclairé <p>Etant donné l'urgence médicale et la nécessité de commencer le traitement immédiatement, une autorisation conditionnelle d'inclure le patient peut être accordée avant la disponibilité des résultats du test génétique PML-RARA, dans le contexte d'une forte suspicion morphologique et clinique du diagnostic. Une première boîte de Trisenox® (10 ampoules) sera alors délivrée au médecin traitant, endéans les 24 heures, pour pouvoir initier le traitement. Toutefois, la présence du gène de fusion PML-RARA doit être confirmée par RT-PCR pour pouvoir faire une demande de traitement supplémentaire.</p> <p>Toutes les demandes d'inclusion du patient dans le MNP seront traitées dès que possible, et plus tard dans les 24 heures suivant la réception de la demande.</p> <p>Pour poursuivre l'administration du Trisenox® en traitement d'induction et de consolidation, le médecin devra soumettre un nouveau formulaire de demande de traitement.</p> <p>Le Trisenox® sera fourni gratuitement.</p>

<p>Responsables du programme</p>	<p>Médecin responsable : Dr S. Wittnebel Institut Jules Bordet AV. Waterloolaan 121 1000 Bruxelles Sebastian.Wittnebel@bordet.be</p> <p>Médecin Coordinateur du sponsor/Back-up : Annemie Mertens, MD Teva Pharma Belgium Laarstraat 16 2310 Wilrijk Tel: +32 3 820 46 57 Annemie.Mertens@tevabelgium.be</p> <p>Sponsor : TEVA Pharma Belgium nv/sa</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés sont traités</p>	<p>Les médicaments non-utilisés seront détruits de manière appropriée par la pharmacie de l'hôpital.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir dans plus de 1 cas sur 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue, douleurs, fièvre, maux de tête - Nausées, vomissements, diarrhée - Vertiges, myalgie, paresthésie - Prurit ou éruption cutanée - Hyperglycémie, œdème - Dyspnée, tachycardie, anomalies à l'électrocardiogramme - Hypokaliémie, hypomagnésémie, fonction hépatique anormale (augmentation du taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase) <p>Effets indésirables fréquents (pouvant survenir dans moins de 1 cas sur 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pancytopénie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, leucocytose - Frissons, prise de poids - Neutropénie fébrile, herpès zoster - Douleurs thoraciques, hypoxie, épanchement pleural ou péricardique, hémorragie alvéolaire pulmonaire, hypotension, extrasystoles ventriculaires - Vascularite, convulsions, arthralgie, douleurs osseuses - Hypernatrémie, hypermagnésémie, cétoacidose, hyperbilirubinémie, augmentation du taux de créatinine dans le sang, insuffisance rénale - Douleurs abdominales - Erythème, œdème du visage, vision floue

<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Autres effets indésirables (dont il est impossible d'évaluer la fréquence d'après les données disponibles) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Pneumonie, sepsis- Pneumopathie, insuffisance cardiaque- Déshydratation, rétention hydrique, état de confusion <p>Signalement des effets indésirables :</p> <p>Les patients rencontrant le moindre effet indésirable doivent contacter leur médecin traitant, leur pharmacien ou leur infirmier. Cela s'applique également aux effets indésirables qui ne figurent pas dans la liste ci-dessus.</p>
--	---

Naam geneesmiddel	Trisenox [®]
Naam actieve substantie	Arseentrioxide (As ₂ O ₃)
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch noodprogramma (MNP) voor het gebruik van Trisenox[®] in combinatie met retinoïnezuur (ATRA) als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met laag- tot-intermediair-risico acute promyelocytenleukemie (APL).</p> <p><u>Schema voor inductiebehandeling:</u> TRISENOX moet intraveneus worden toegediend in een dosis van 0,15 mg/kg/dag, dagelijks gegeven totdat complete remissie is bereikt, gedurende maximum 60 dagen. Elke toediening van Trisenox[®] zal ongeveer 2 uur duren. ATRA (45 mg/m²/dag) moet oraal worden toegediend in 2 equivalente dosissen, dagelijks gegeven totdat complete remissie is bereikt, gedurende maximum 60 dagen.</p> <p><u>Consolidatieschema:</u> TRISENOX moet intraveneus worden toegediend in een dosis van 0,15 mg/kg/dag, 5 dagen per week. De behandeling moet worden voortgezet gedurende 4 weken met behandeling en 4 weken zonder behandelingen, gedurende in totaal 4 cycli. ATRA (45 mg/m²/dag) moet oraal worden toegediend in 2 equivalente dosisissen, dagelijks gegeven. De behandeling moet worden voortgezet gedurende 2 weken met behandeling en 2 weken zonder behandelingen, gedurende in totaal 7 cycli.</p> <p>De behandeling met ATRA dient onmiddellijk te worden gestart wanneer de diagnose gesteld wordt, zoals per routine praktijk.</p>

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Inclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een minimum leeftijd van 18 jaar. • Patiënten met nieuw-gediagnosticeerde APL <ul style="list-style-type: none"> ○ Gecategoriseerd als laag-of-intermediair-risico (aantal leukocyten $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$) ○ Positief voor het PML-RARA fusie-gen, bevestigd door middel van RT-PCR of aanwezigheid van de translocatie t(15;17) bevestigd door middel van karyotypering of FISH. <p><u>Nota:</u> Aangzien de behandeling met Trisenox[®] zo snel mogelijk moet opgestart worden na diagnose (binnen 48 uur), kan een eerste doos Trisenox[®] worden opgestuurd vooraleer de resultaten van de PML-RARA fusie-gen RT PCR gekend zijn, in geval van sterk morfologisch en klinisch vermoeden van de diagnose.</p> <p>Om verdere dosissen te verkrijgen dient echter de aanwezigheid van het PML-RARA fusie-gen d.m.v. RT-PCR te worden bevestigd.</p> • De patient kan niet adequaat behandeld worden met goedgekeurde en commercieel verkrijgbare alternatieven, in overeenstemming met de klinische aanbevelingen vanwege veiligheids risico's en/of gebrek aan efficiëntie van de behandeling. • De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Trisenox[®] of een klinische studie voor behandeling van de de indicatie van dit programma. <p><u>Nota:</u> Er is momenteel 1 klinische studie lopende in België voor behandeling van de indicatie in dit programma: "A randomized trial assessing the role of arsenic trioxide and or ATRA during consolidation course in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL)" (EudraCT: 2005-005397-74). Voor verdere informatie in verband met deze studie, gelieve het "EU Clinical Trials" Register te raadplegen (https://www.clinicaltrialsregister.eu/).</p> <p>Exclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënt met hoog-risico APL (aantal leukocyten $>10 \times 10^3 / \mu\text{L}$) • Hypersensitiviteit voor voor het actief bestanddeel of of andere bestanddelen van Trisenox[®] (Trisenox[®] bevat de hulpstoffen natriumhydroxide en zoutzuur). <p>Rekening houdende met de urgentie van de ziekte, zullen alle aanvragen om patiënten in het MNP op te nemen, zo snel mogelijk behandeld worden, ten laatste binnen 24 uur na ontvangst van de aanvraag.</p>
---	--

Looptijd	<p>Het programma zal aanvangen wanneer het goedgekeurd wordt door het FAGG. Het programma zal duren tot het product in België commercieel beschikbaar is voor deze indicatie (laag-en-intermediair-risico APL) of tot wanneer TEVA Pharma Belgium nv/sa beslist om het medisch noodprogramma te beëindigen. Indien TEVA beslist het programma te beëindigen zal behandeling van alle patiënten van wie de behandeling reeds werd gestart gratis worden verdergezet totdat patiënt of arts besluit de behandeling te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De medicatie zal aan de patiënt geleverd worden als de volgende voorwaarden vervuld zijn :</p> <ul style="list-style-type: none"> • De behandelende arts heeft de behandelingsaanvraag en artsenverklaring volledig ingevuld en ingediend bij de coördinerende arts van de sponsor. • De patiënt heeft het toestemmingsformulier volledig ingevuld en ondertekend. <p>Aangezien de medische urgentie om de behandeling onmiddellijk op te starten, kan een voorlopige goedkeuring gegeven worden om een patient op te nemen in het programma vooraleer de resultaten van de PML-RARA fusie-gen RT PCR gekend zijn, in geval van sterk morfologisch en klinisch vermoeden van de diagnose en zal 1 doos Trisenox® (10 dosissen) aan de behandelende arts worden afgeleverd. Om verdere dosissen te verkrijgen dient echter de aanwezigheid van het PML-RARA fusie-gen d.m.v. RT-PCR te worden bevestigd.</p> <p>Alle aanvragen om patiënten in het MNP op te nemen zullen zo snel mogelijk behandeld worden, ten laatste binnen 24 uur na ontvangst van de aanvraag.</p> <p>Om Trisenox® te verkrijgen voor verdere inductiebehandeling en consolidatiebehandeling, dient de behandelende arts een nieuwe behandelingsaanvraag in te vullen.</p> <p>Trisenox® zal gratis aan de patiënt ter beschikking gesteld worden.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke arts: Dr S. Wittnebel Jules Bordet Instituut AV. Waterloolaan 121 1000 Brussels Sebastian.Wittnebel@bordet.be</p> <p>Coördinerende arts/Back-up arts van de sponsor: Annemie Mertens, MD Teva Pharma Belgium Laarstraat 16 2310 Wilrijk Tel: +32 3 820 46 57 Annemie.Mertens@tevabelgium.be</p> <p>Sponsor: TEVA Pharma Belgium nv/sa</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikte medicatie zal worden vernietigd via de ziekenhuisapothek volgens de gangbare regels.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vermoeidheid, pijn, koorts, hoofdpijn, Misselijkheid, overgeven, diarree, - Duizeligheid, spierpijn, gevoelloosheid of tintelen Huiduitslag of jeuk - Verhoogde bloedsuikerspiegel, oedeem (zwellend door vocht vasthouden) Kortademigheid, versnelde hartslag, afwijkingen in het ECG (elektrocardiogram of hartfilmpje) - Verlaagd kalium of magnesium in het bloed, abnormale leverfunctietesten, waaronder de aanwezigheid van te veel bilirubine of gamma- glutamyltransferase in het bloed. <p>Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlaagd aantal bloedcellen (plaatjes, rode en/of witte bloedcellen), verhoogd aantal witte bloedcellen - Rillingen, gewichtstoename - Koorts door een infectie en verlaagd aantal witte bloedcellen, herpes zoster infectie - Pijn op de borst, bloedingen in de longen, hypoxie (laag zuurstofgehalte), vasthouden van vocht rond het hart of de longen, lage bloeddruk, afwijkend hartritme - Stuip/toeval, gewricht-of bot pijn, ontsteking van de bloedvaten - Verhoogd natrium-of magnesiumgehalte, ketonen in het bloed en de urine (ketoacidose), afwijkingen bij nierfunctieonderzoek, nierfalen - Buikpijn - Roodheid van de huid, gezwollen gezicht, wazig zien <p>Overige bijwerkingen (frequentie kan op basis van beschikbare gegevens niet worden bepaald):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Longinfectie, infectie in het bloed - Ontsteking van de longen met pijn op de borst en kortademigheid, hartfalen Uitdroging, verwardheid <p>Rapportering van onverwachte bijwerkingen Indien de patient bijwerkingen ondervindt, dient de patient contact op te nemen met aijn/haar arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die in de lijst hierboven niet vermeld worden.</p>
---	--