

Nom du produit	Frémanezumab (officiellement TEV-48125)
Substance active	Le frémanezumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG2Δa) qui cible sélectivement le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), un neuropeptide bien étudié impliqué dans la physiopathologie de la migraine.
Indications et conditions d'utilisation	<p>Le frémanezumab (officiellement TEV-48125) est en cours de développement pour la prévention de la migraine épisodique (EM) et de la migraine chronique (CM).</p> <p>Ce programme d'utilisation compassionnelle est conçu pour mettre le frémanezumab à la disposition des patients atteints d'EM ou de CM qui ont terminé avec succès (selon le protocole) l'étude TV48125-CNS-30051 ou la phase de traitement de l'étude TV48125-CNS-30068, jusqu'à ce que le frémanezumab devienne disponible sur le marché dans leur pays.</p> <p>Les patients entrant dans le programme d'usage compassionnel recevront une dose trimestrielle de 675 mg de frémanezumab (3 injections sous-cutanées [SC] de 225 mg chacune).</p>
Conditions, délais et autres règles de participation des patients	<p>Critères d'inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient est capable de donner un consentement éclairé signé, ce qui inclut le respect des exigences et des restrictions énumérées dans le formulaire de consentement éclairé (CIF) et le présent protocole. 2. Le patient doit avoir terminé l'étude TV48125-CNS-30051 ou la phase de traitement de l'étude TV48125-CNS-30068, dont le promoteur est Teva, comme défini dans le protocole de l'étude et sans violation majeure du protocole. 3. Le patient n'a pas la possibilité d'obtenir le frémanezumab sous un autre nouveau médicament expérimental ou par le biais d'une étude clinique. 4. Selon l'avis et le jugement clinique du médecin traitant, le rapport risque/bénéfice pour le patient justifie la poursuite du traitement au frémanezumab. 5. Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec le Frémanezumab et/ou un essai clinique en cours dans l'indication prévue de ce programme. 6. Le médecin traitant a déterminé qu'il n'y a pas d'autre thérapie comparable ou satisfaisante disponible pour traiter le patient. 7. Les femmes ne peuvent être incluses que si le résultat du test sérique de la gonadotrophine chorionique humaine bêta est négatif à l'inclusion, si elles sont stériles ou si elles sont ménopausées. 8. Les femmes ayant la capacité d'avoir des enfants et dont le partenaire est potentiellement fertile (c.-à-d. qu'il n'est pas vasectomisé) doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant la durée de leur participation au programme et pendant 7,5 mois après l'arrêt du frémanezumab (pour les détails concernant les femmes ayant la capacité d'avoir des enfants, les femmes stériles et les femmes ménopausées, voir l'Annexe 1). 9. Les hommes doivent être stériles, ou, s'ils sont potentiellement fertiles/capables d'engendrer (ne sont pas stériles suite à une

	<p>intervention chirurgicale [par ex., vasectomie] ou ne sont pas stériles congénitalement) et que leur partenaire est susceptible de débuter une grossesse, ils doivent se conformer à ce qui suit pendant la durée de leur participation au programme et pendant 7,5 mois après l'arrêt du frémanezumab :</p> <p>Les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif.</p> <p>L'utilisation de méthodes contraceptives s'applique également aux hommes vasectomisés.</p> <p>Les participants masculins au programme doivent utiliser des préservatifs pendant les rapports sexuels si leurs partenaires féminines sont enceintes.</p> <p>Critères d'exclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient avait un résultat à son dernier test disponible qui, d'après le jugement du médecin en charge du traitement, est une anomalie cliniquement significative, notamment valeurs d'hématologie, biochimie sérique, tests de coagulation ou analyse d'urine (les tests anormaux peuvent être répétés pour confirmation). 2. Femme enceinte ou qui allaite ou qui prévoit de devenir enceinte durant le programme ou pendant les 7,5 mois après l'arrêt du traitement. 3. Lors de son dernier électrocardiogramme à 12 dérivations disponible, le patient avait un résultat considéré comme cliniquement significatif d'après le jugement du médecin en charge du traitement. <ul style="list-style-type: none"> - Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme. - La demande motivée (respect de la définition de besoin médical non satisfait) par le médecin traitant pour une fourniture individuelle de <i>Frémanezumab</i> à un patient sera envoyée au médecin responsable (par écrit ou par voie électronique) - Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable enverra son accord au responsable du programme à Teva qui mettra le <i>Frémanezumab</i> à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien et/ou du médecin traitant. - Le responsable du programme fournira son avis au plus tard 48 heures après la demande motivée d'inclusion du patient dans le programme par le médecin traitant.
--	---

Durée du programme	Les patients seront acceptés dans le programme dès que l'approbation aura été obtenue. Le médicament sera mis à leur disposition jusqu'à ce que le frémanezumab soit commercialisé en Belgique.
Conditions de distribution	Les patients auront accès au médicament lors de leur visite trimestrielle chez le médecin. Le patient recevra 675 mg de frémanezumab tous les 3 mois. Le patient sera invité à se rendre à la clinique tous les trimestres pour l'administration du frémanezumab.
Responsable du programme	Maja Galic Teva Pharmaceuticals Europe BV, Piet Heinkade 107, 1019 GM Amsterdam, Pays-Bas, 003161312742286
Modalités d'élimination	Le médecin en charge du traitement est responsable de s'assurer que le médicament est éliminé correctement et dans le respect de la sécurité conformément aux réglementations locales
Les informations pour l'enregistrement des effets indésirables graves inattendus présumés	<p>Aux dosages évalués, le frémanezumab était généralement sans danger et a été bien toléré. Les TEAE les plus fréquents étaient des troubles/réactions transitoires légers à modérés au site d'administration générale, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> Douleur au site d'injection, durcissement au site d'injection, l'érythème au site d'injection et prurit au site d'injection éruption cutanée au site d'injection <p>Bien qu'aucune réaction d'hypersensibilité grave ou anaphylactique ne soit survenue dans le cadre du programme de développement clinique du frémanezumab, un petit nombre de réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées dans la période suivant la commercialisation.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité telles qu'éruptions cutanées, prurit, urticaire et gonflement ont été signalées de manière inhabituelle avec le frémanezumab (voir section 4.8 du SmPC). La plupart des réactions ont été signalées entre quelques heures et un mois après l'administration et étaient légères à modérées, mais certaines ont entraîné l'arrêt du traitement ou ont nécessité un traitement corticostéroïde. En cas de réaction d'hypersensibilité, il convient d'envisager l'arrêt de l'administration de frémanezumab et de mettre en place un traitement approprié.</p> <p>Si un patient présente les symptômes d'une réaction allergique énumérés ci-dessous, il doit demander une aide médicale et contacter immédiatement le médecin de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à respirer • sifflement • sentiment de crainte • chute soudaine de la pression artérielle • un gonflement autour de la bouche, des yeux ou dans la gorge • rythme cardiaque rapide • transpiration

- une éruption cutanée grave, des cloques ou une desquamation de la peau

Pour satisfaire aux exigences réglementaires, tous les événements indésirables graves qui surviennent pendant la période définie du programme, quel que soit le lien jugé avec le traitement par le médicament administré, doivent être signalés au promoteur par le médecin responsable. L'événement doit être signalé dans les 24 heures suivant le moment où le médecin responsable en a eu connaissance. Le formulaire de déclaration d'un événement indésirable grave doit être rempli sans retard, même si toutes les informations nécessaires ne sont pas disponibles. Le médecin responsable n'a pas besoin de surveiller activement les patients pour détecter les événements indésirables une fois que ce programme est terminé. Les événements indésirables graves survenant chez un patient après la période définie du programme doivent être signalés au promoteur si le médecin responsable en a connaissance.

Si une patiente ou la partenaire d'un patient tombe enceinte pendant sa participation à ce programme d'usage compassionnel, un formulaire de rapport de grossesse sera rempli et signalé immédiatement (dans les 24 heures après avoir pris connaissance de l'événement) à Teva Pharmacovigilance. Toutes les grossesses identifiées dans le cadre de ce programme doivent être suivies jusqu'à l'accouchement et 1 mois après l'accouchement ou l'interruption de grossesse. Les informations de suivi doivent être communiquées à l'aide du formulaire de rapport de grossesse. Si une grossesse entraîne une issue anormale, le formulaire de rapport d'événement indésirable doit être rempli et signalé à Teva Pharmacovigilance.

Le SUSAR enregistré dans le cadre de ce Programme d'usage compassionnel sera mentionné dans le Rapport de mise à jour sur la sécurité du développement (DSUR) et dans la dernière version de la Brochure de l'enquêteur, le cas échéant. Conformément à l'obligation d'énumération ligne par ligne de l'article 106 §5, alinéa 3 de l'Arrêté royal du 25 avril 2014 tel que modifié, des SUSAR supplémentaires déclarés après la publication du dernier DSUR seront fournis en plus de ce DSUR et de la dernière version de la Brochure de l'investigateur.

Les listes de lignes doivent inclure les SUSAR survenant dans le monde entier dans les essais cliniques avec le *Frémanezumab* et dans ce programme d'utilisation compassionnelle.

Veillez noter que la surveillance et l'évaluation de la sécurité, en particulier pour les médicaments qui n'ont pas un profil de sécurité établi à partir de l'utilisation post-commercialisation, sont considérées comme très importantes et essentielles pour la sécurité individuelle des patients et l'évaluation adéquate du risque/bénéfice global.

Naam geneesmiddel	Fremanezumab (formeel TEV-48125)
Actieve substantie	Fremanezumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG2Δa) dat zich selectief richt op het calcitoninegen-gerelateerde peptide (CGRP), een goed bestudeerd neuropeptide dat een rol speelt bij de pathofysiologie van migraine.
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Fremanezumab (formeel TEV-48125) is momenteel in ontwikkeling voor de preventie van episodische migraine (EM) en chronische migraine (CM).</p> <p>Dit programma voor gebruik in schrijnende gevallen is bedoeld om fremanezumab beschikbaar te maken voor patiënten met EM of CM die met succes (volgens het protocol) de studie TV48125-CNS-30051 of de behandelingsfase van studie TV48125-CNS-30068 hebben afgerond, totdat fremanezumab in hun land op de markt komt.</p> <p>Patiënten die deelnemen aan het programma voor gebruik in schrijnende gevallen zullen driemaandelijks een dosis van 675 mg fremanezumab krijgen (3 subcutane [s.c.] injecties van elk 225 mg).</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regels waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Inclusiecriteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt is in staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen die worden vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol. 2. De patiënt moet de door Teva gesponsorde studie TV48125-CNS-30051 of de behandelingsfase van TV48125-CNS-30068 hebben afgerond, zoals gedefinieerd in het studieprotocol en zonder grove schendingen van het protocol. 3. De patiënt kan fremanezumab niet krijgen als een ander nieuw geneesmiddel voor onderzoek of via een klinische studie. 4. Naar de mening en het klinische oordeel van de behandelende arts ondersteunt de verhouding tussen risico's en voordelen voor de patiënt de voortzetting van de behandeling met fremanezumab. 5. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie die wordt uitgevoerd met fremanezumab en/of een klinische studie die wordt uitgevoerd voor de beoogde indicatie van dit programma. 6. De behandelende arts stelde vast dat er geen andere vergelijkbare of bevredigende therapie beschikbaar is om de patiënt te behandelen. 7. Vrouwen mogen alleen worden opgenomen als ze bij de inschrijving een negatieve test op bèta-humaan choriongonadotrofine in het serum hebben, steriel of postmenopauzaal zijn. 8. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) van wie de mannelijke partners mogelijk vruchtbaar zijn (d.w.z. geen vasectomie hebben ondergaan), moeten uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken voor de duur van hun deelname aan het programma en gedurende 7,5 maanden na de stopzetting van fremanezumab (voor details over WOCBP's, steriele en postmenopauzale vrouwen, zie bijlage 1). 9. Mannen moeten steriel zijn, of als ze mogelijk vruchtbaar zijn/zich kunnen voortplanten (niet chirurgisch [bijv. vasectomie] of steriel van bij

	<p>de geboorte) en hun vrouwelijke partners kinderen kunnen krijgen, moeten ze zich tijdens hun deelname aan het programma en gedurende 7,5 maanden na de stopzetting van fremanezumab aan het volgende houden:</p> <p>Mannelijke patiënten moeten altijd een condoom gebruiken.</p> <p>Het gebruik van anticonceptiemethoden is ook van toepassing op mannen die een vasectomie hebben ondergaan.</p> <p>Mannelijke deelnemers aan het programma moeten condooms gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap als hun vrouwelijke partners zwanger zijn.</p> <p>Exclusiecriteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt had bij zijn of haar laatste beschikbare test een bevinding die, naar het oordeel van de behandelende arts, een klinisch significante afwijking is, waaronder hematologische waarden, serumchemie, stollingstests of urineonderzoek (afwijkende tests kunnen ter bevestiging worden herhaald). 2. De patiënt is een vrouw die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is om zwanger te worden tijdens het programma of gedurende 7,5 maanden na de stopzetting van de behandeling. 3. De patiënt had een bevinding bij zijn of haar laatste beschikbare electrocardiogram met 12 afleidingen die door de behandelende arts als klinisch significant werd beschouwd. <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts zal nagaan welke lopende klinische studies geschikt zouden zijn voor de patiënten en de inclusie-/exclusiecriteria van het programma controleren. - Het gemotiveerde verzoek (valt onder de definitie van onvervulde medische behoefte), opgesteld door de behandelende arts voor het verstrekken van <i>fremanezumab</i> aan een individuele patiënt, zal naar de verantwoordelijke arts worden gestuurd (schriftelijk of via elektronische weg). - De verantwoordelijke arts zal de inclusie-/exclusiecriteria en de motivatie van de behandelende arts om deze patiënt in te schrijven, controleren. In het geval van een gunstig advies stuurt de verantwoordelijke arts zijn of haar akkoord naar de verantwoordelijke van het programma bij Teva, die dan fremanezumab via de apotheker en/of de behandelende arts aan de patiënt ter beschikking stelt. - De verantwoordelijke van het programma verstrekt uiterlijk 48 uur na het gemotiveerde verzoek zijn/haar advies voor opname van de patiënt in het programma door de behandelende arts.
--	--

Looptijd van het programma	Patiënten zullen in het programma worden opgenomen zodra er goedkeuring is verkregen. Het geneesmiddel zal aan hen ter beschikking worden gesteld totdat fremanezumab in België op de markt komt.
Distributievoorwaarden	Patiënten hebben toegang tot het geneesmiddel tijdens hun driemaandelijke bezoek aan de arts. De patiënt krijgt om de 3 maanden 675 mg fremanezumab. Aan de patiënt zal gevraagd worden om driemaandelijks naar het ziekenhuis te komen voor de toediening van fremanezumab.
Verantwoordelijke van het programma	Maja Galic Teva Pharmaceuticals Europe BV, Piet Heinkade 107, 1019 GM Amsterdam, Nederland, +61312742286
Modaliteiten voor de verwijdering	De behandelende arts moet ervoor zorgen dat het geneesmiddel op een correcte en veilige manier, en naar behoren wordt verwijderd in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften.
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen	<p>Voor alle beoordeelde doseringen was fremanezumab over het algemeen veilig en werd het goed verdragen. De vaakst voorkomende TEAE's waren lichte tot matige algemene toedieningsplaatsstoornissen/-reacties van voorbijgaande aard, waaronder:</p> <ul style="list-style-type: none"> pijn op de injectieplaats verharding op de injectieplaats erytheem op de injectieplaats en jeuk op de injectieplaats huiduitslag op de injectieplaats. <p>Hoewel er tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met fremanezumab geen ernstige overgevoeligheds- of anafylactische reacties zijn opgetreden, werd in de periode nadat het middel op de markt is gekomen een klein aantal ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld. Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag, jeuk, netelroos en zwelling zijn soms gemeld met fremanezumab (zie rubriek 4.8 van de SPK). De meeste reacties werden gemeld binnen enkele uren tot een maand na de toediening en waren licht tot matig, maar sommige leidden tot stopzetting of vereisten een behandeling met corticosteroïden. Als er een overgevoelighedsreactie optreedt, dient stopzetting van de toediening van fremanezumab te worden overwogen en dient een geschikte therapie te worden opgestart.</p> <p>Als een patiënt symptomen van een allergische reactie ervaart, zoals hieronder vermeld, moet hij of zij medische hulp inroepen en onmiddellijk contact opnemen met de studiearts:</p> <ul style="list-style-type: none"> • moeite met ademhalen • piepende ademhaling • gevoel van angst • plotse daling van de bloeddruk • zwelling rond de mond, ogen of in de keel • snelle hartslag • zweten

- ernstige huiduitslag, blaarvorming of afschilfering van de huid

Om aan de wettelijke vereisten te voldoen, moeten alle ernstige bijwerkingen die optreden tijdens de gedefinieerde programmaperiode, ongeacht of men van oordeel is dat er een verband bestaat met de behandeling met het toegediende geneesmiddel, door de verantwoordelijke arts aan de opdrachtgever worden gemeld. Het voorval moet binnen de 24 uur nadat de verantwoordelijke arts er kennis van heeft genomen, gemeld worden. Het invullen van het formulier voor ernstige bijwerkingen en het melden van de bijwerking moeten onmiddellijk gebeuren, ook al is niet alle informatie beschikbaar. De verantwoordelijke arts hoeft patiënten niet actief te controleren op bijwerkingen wanneer dit programma is beëindigd. Ernstige bijwerkingen die zich voordoen bij een patiënt na de gedefinieerde programmaperiode dienen aan de opdrachtgever te worden gemeld indien de verantwoordelijke arts er kennis van neemt.

Als een vrouwelijke patiënt of een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt zwanger wordt tijdens de deelname aan dit programma voor gebruik in schrijnende gevallen, dan wordt er een zwangerschapsmeldformulier ingevuld en wordt dit onmiddellijk gemeld (binnen de 24 uur nadat men op de hoogte is gesteld van het voorval) aan de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Teva. Alle zwangerschappen die tijdens dit programma worden vastgesteld, moeten worden opgevolgd tot aan de bevalling en tot 1 maand na de bevalling of beëindiging van de zwangerschap. Opvolgingsinformatie moet worden gemeld met behulp van het zwangerschapsmeldformulier. Als een zwangerschap resulteert in een abnormaal resultaat, moet het meldformulier voor bijwerkingen worden ingevuld en gemeld aan de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Teva.

Het SUSAR (vermoeden van onverwachte ernstige bijwerking) in dit programma voor gebruik in schrijnende gevallen zal worden vermeld in het Development Safety Update Report (DSUR, veiligheidsverslag) en in de recentste versie van de brochure voor de onderzoeker, indien van toepassing. Om te voldoen aan de vereiste om een lijst met vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen op te stellen volgens art. 106 §5 paragraaf 3 van het gewijzigde Koninklijk Besluit van 25/4/2014, zullen bijkomende SUSAR's die na de publicatie van het recentste DSUR worden gerapporteerd, worden verstrekt naast dit DSUR en de recentste versie van de brochure voor de onderzoeker.

Dergelijke lijsten moeten SUSAR's bevatten die wereldwijd voorkomen in klinische onderzoeken met *fremanezumab* en in dit programma voor gebruik in schrijnende gevallen.

Houd er rekening mee dat het toezicht op en de evaluatie van de veiligheid, vooral voor geneesmiddelen waarvan het veiligheidsprofiel nog niet is vastgesteld op basis van het gebruik nadat het middel op de markt is gekomen, als zeer belangrijk en essentieel worden beschouwd voor de veiligheid van de individuele patiënt en om de algemene verhouding tussen risico's en voordelen afdoende te kunnen beoordelen.

Product Name	Fremanezumab (formally TEV-48125)
Active substance	Fremanezumab is a humanized monoclonal antibody (IgG2Δa) that selectively targets calcitonin gene-related peptide (CGRP), a well-studied neuropeptide involved in the pathophysiology of migraine.
Indication and conditions of use	<p>Fremanezumab (formally TEV-48125) is currently under development for the prevention of episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM).</p> <p>This compassionate use program is designed to make fremanezumab available to patients with EM or CM who have successfully completed (per protocol) Study TV48125-CNS-30051 or the treatment phase of Study TV48125-CNS-30068, until fremanezumab becomes commercially available in their country.</p> <p>Patients entering the compassionate use program will receive a quarterly 675 mg dose of fremanezumab (3 subcutaneous [SC] injections of 225 mg each).</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient is capable of giving signed informed consent, which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the informed consent form (ICF) and this protocol. 2. The patient must have completed Teva-sponsored Study TV48125-CNS-30051 or the treatment phase of TV48125-CNS-30068 as defined in the study protocol and without major protocol violations. 3. The patient is unable to obtain fremanezumab under another Investigational New Drug or through a clinical study. 4. In the opinion and clinical judgement of the treating physician, the risk/benefit for the patient supports continuing treatment with fremanezumab. 5. The patient is not eligible for a clinical trial running with Fremanezumab and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 6. The treating physician determined that there is no other comparable or satisfactory therapy available to treat the patient. 7. Women may be included only if they have a negative serum beta-human chorionic gonadotropin test at enrollment, are sterile, or postmenopausal. 8. Women of childbearing potential (WOCBP) whose male partners are potentially fertile (ie, no vasectomy) must use highly effective birth control methods for the duration of their participation in the program and for 7.5 months after discontinuation of fremanezumab (for details of WOCBP, sterile, and postmenopausal women, see Appendix 1). 9. Men must be sterile, or if they are potentially fertile/reproductively competent (not surgically [eg, vasectomy] or congenitally sterile) and their female partners are of childbearing potential must comply with the following, for the duration of their participation in the program and for 7.5 months after discontinuation of fremanezumab: Male patients must always use a condom. <p>Use of contraceptive methods applies also to vasectomized men.</p>

	<p>Male program participants must use condoms during intercourse if their female partners are pregnant.</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient had any finding on their last available test that, in the judgment of the treating physician, is a clinically significant abnormality, including hematology values, serum chemistry, coagulation tests, or urinalysis (abnormal tests may be repeated for confirmation). 2. The patient is a pregnant or lactating/nursing female or plans to become pregnant during the program or for 7.5 months after discontinuing treatment. 3. The patient had any finding in their last available 12-lead electrocardiogram considered clinically significant in the judgment of the treating physician. <ul style="list-style-type: none"> - The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program. - The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of <i>Fremanezumab</i>, will be sent to the responsible physician (in writing or by an electronic way) - The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient. In case of positive advice, the responsible physician will send its agreement to the responsible of the program at Teva who will make available the <i>Fremanezumab</i> to the patient through the pharmacist and/or the treating physician. - The responsible of the program will provide its advice no later than 48 hours following the motivated request for patient inclusion in the program by the treating physician.
--	---

Duration of the program	Patients will be accepted into the program as soon as approval is obtained. The medicinal product will be made available to them until fremanezumab becomes commercially available in Belgium.
Conditions of distribution	Patients will have access to the medicinal product during their quarterly visit with the physician. The patient will receive 675 mg of fremanezumab every 3 months. The patient will be asked to visit the clinic quarterly for fremanezumab administration.
Responsible of the program	Maja Galic Teva Pharmaceuticals Europe BV, Piet Heinkade 107, 1019 GM Amsterdam, The Netherlands, +61312742286
Modalities for the disposal	The treating physician is responsible for ensuring that drug is correctly, safely, and properly disposed of in accordance with local regulations.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>Across the dosages evaluated, fremanezumab was generally safe and well tolerated. The most common TEAEs were mild to moderate transient general administration site disorders/reactions including:</p> <p>Injection site pain, injection site induration, injection site erythema and injection site pruritus injection site rash</p> <p>While no severe hypersensitivity or anaphylactic reactions occurred in the clinical development program with fremanezumab, a small number of severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in the postmarketing period.</p> <p>Hypersensitivity reactions such as rash, pruritus, urticaria and swelling have been reported uncommonly with fremanezumab (see section 4.8 of the SmPC). Most reactions were reported from within hours to one month after administration and were mild to moderate, but some led to discontinuation or required corticosteroid treatment. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinuation of fremanezumab administration should be considered and appropriate therapy should be initiated.</p> <p>Should a patient experience symptoms of an allergic reaction as listed below, they should seek medical help and contact the study doctor immediately:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficulty breathing • wheezing • feeling of dread • sudden drop in blood pressure • swelling around the mouth, eyes or in the throat • fast heart rate • sweating • severe skin rash, blistering, or peeling of your skin

To satisfy regulatory requirements, all serious adverse events that occur during the defined program period, regardless of judged relationship to treatment with the administered drug, must be reported to the sponsor by the responsible physician. The event must be reported within 24 hours of when the responsible physician learns about it. Completing the serious adverse event form and reporting the event must not be delayed, even if not all the information is available. The responsible physician does not need to actively monitor patients for adverse events once this program has ended. Serious adverse events occurring in a patient after the defined program period should be reported to the sponsor if the responsible physician becomes aware of them.

Should a female patient or female partner of a male patient become pregnant during participation in this compassionate use program, a Pregnancy Report Form will be completed and reported immediately (within 24 hours after becoming aware of the event) to Teva Pharmacovigilance. All pregnancies that are identified during this program must be followed up until delivery and 1 month after delivery or termination. Follow-up information should be reported using the Pregnancy Report Form. If a pregnancy results in an abnormal outcome, the Adverse Event Report Form must be filled in and reported to Teva Pharmacovigilance.

The SUSAR registered in this Compassionate Use Program will be mentioned in the Development Safety Update Report (DSUR) and in the last Investigator Brochure version if applicable. To comply with the line listing requirement of art. 106 §5 alinea 3 of the modified Royal Decree dated 25/4/2014, additional SUSARs notified after the last DSUR publication will be provided in addition to this DSUR and the last Investigator Brochure version

Line listings should include SUSAR occurring worldwide in clinical trials with *Fremanezumab* and in this Compassionate use program.

Please note that safety surveillance and evaluation, especially for drugs that do not have an established safety profile from post-marketing use, are considered very important and essential for individual patient safety and adequate assessment of the overall risk/benefit.