

EMGALITY®
(galcanézumab)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets Indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FORMES ET PRESENTATIONS

Emgality 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
Emgality 120 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
Solution injectable (injection).

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

COMPOSITION

Emgality 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 120 mg de galcanézumab dans 1 mL de solution.

Emgality 120 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Chaque seringue pré-remplie contient 120 mg de galcanézumab dans 1 mL de solution.

Le galcanézumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé produit sur des cellules d'ovaire de hamster chinois.

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

INDICATIONS

Emgality est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

Posologie

La posologie recommandée est de 120 mg de galcanézumab en injection sous-cutanée une fois par mois, avec une dose de charge de 240 mg à l'initiation.

En cas d'oubli d'administration d'une dose de galcanézumab, le patient doit s'injecter la dose oubliée dès que possible et reprendre ensuite l'administration mensuelle.

Le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement. Toute décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas. Par la suite, une évaluation régulière de la réponse clinique au traitement est recommandée.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les informations chez les personnes âgées de 65 ans et plus sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est requise étant donné que la pharmacocinétique du galcanézumab n'est pas affectée par l'âge.

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique (voir rubrique « Pharmacocinétique »).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du galcanézumab chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du galcanézumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans la prévention de la migraine.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Un patient peut s'injecter lui-même le galcanézumab en suivant les instructions d'utilisation. Le galcanézumab doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, l'arrière du bras ou dans le fessier. Après une formation, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes le galcanézumab si un professionnel de santé estime que cela est approprié. Des instructions complètes sur l'administration sont données dans la notice de l'utilisateur.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ».

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Risque cardiovasculaire

Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques (voir rubrique « Pharmacodynamie »). Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.

Hypersensibilité grave

Des réactions graves d'hypersensibilité, comprenant des cas d'anaphylaxie, d'angioedème et d'urticaire, ont été rapportées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration du galcanézumab doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 120 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue en raison des caractéristiques du galcanézumab.

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Les données sur l'utilisation du galcanézumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la toxicité pour la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). L'immunoglobuline humaine (IgG) traverse la barrière placentaire. Par précaution, il est préférable d'éviter l'administration du galcanézumab pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le galcanézumab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance et leur concentration décroît rapidement par la suite. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu durant cette courte période. Par la suite, l'utilisation du galcanézumab pendant l'allaitement pourra être envisagée seulement en cas de besoin clinique.

Fertilité

L'effet du galcanézumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Le galcanézumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir suite à l'administration de galcanézumab (voir rubrique « Effets Indésirables »).

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

Plus de 2 500 patients ont été exposés au galcanézumab dans les études cliniques sur la prophylaxie de la migraine. Plus de 1 400 patients ont été exposés au galcanézumab dans la phase en double-aveugle des études de phase III contrôlées versus placebo. 279 patients ont été exposés pendant 12 mois.

Les effets indésirables reportés pour les doses de 120 et 240 mg au cours des études cliniques sur la migraine ont été : douleur au site d'injection (10,1 %/11,6 %), réactions au site d'injection (9,9 %/14,5 %), vertiges (0,7 %/1,2 %), constipation (1,0 %/1,5 %), prurit (0,7 %/1,2 %) et urticaire (0,3 %/0,1 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2,5 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables.

Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 1. Liste des effets indésirables issus des études cliniques et rapportés en post-commercialisation

Estimation de la fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie Angioœdème
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections gastro-intestinales		Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash	Urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection ^a			

^a Les termes les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$) ont été : réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, ecchymose au site d'injection, gonflement au site d'injection.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Douleur ou réactions au site d'injection

La majorité des événements liés au site d'injection ont été d'intensité légère à modérée et moins de 0,5 % des patients exposés au galcanézumab au cours des études de phase III ont interrompu le traitement en raison d'une réaction au site d'injection. La majorité de ces réactions au site d'injection a été rapportée le premier jour de traitement et a disparu dans un délai moyen de 5 jours. Chez 86 % des patients ayant signalé une douleur au site d'injection, l'événement est survenu dans l'heure suivant l'injection et a disparu dans un délai moyen d'1 jour. 1 % des patients exposés au galcanézumab au cours des études de phase III ont présenté une douleur intense au site d'injection.

Urticaire

Bien que les cas d'urticaire soient peu fréquents, des cas graves ont été rapportés dans des études cliniques avec le galcanézumab.

Immunogénicité

Dans les études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-galcanézumab pendant la phase de traitement en double aveugle était de 4,8 % parmi les patients recevant une injection de galcanézumab par mois (tous sauf un avaient une activité neutralisante *in vitro*). Après 12 mois de traitement, jusqu'à 12,5 % des patients traités par le galcanézumab ont développé des anticorps anti-galcanézumab à des titres faibles et ont présenté une activité neutralisante *in vitro* dans la majorité des cas. Toutefois, la présence d'anticorps anti-galcanézumab n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du galcanézumab.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé

déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

SURDOSAGE

Chez l'homme, des doses allant jusqu'à 600 mg ont été administrées par voie sous-cutanée sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter les signes ou symptômes d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, antagonistes du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), Code ATC : N02CD02

Mécanisme d'action

Le galcanézumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé qui se lie au peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) et empêche ainsi son activité biologique. Des concentrations sanguines élevées de CGRP ont été associées à la crise de migraine. Le galcanézumab se lie au CGRP avec une forte affinité ($K_D = 31$ pM) et avec une spécificité élevée (> 10 000 fois vs peptides apparentés tels que l'adrénomédulline, l'amyline, la calcitonine et l'interméline).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du galcanézumab ont été évaluées dans trois études de phase III, randomisées, contrôlées *versus* placebo, en double aveugle chez des patients adultes (N = 2886). Les 2 études sur la migraine épisodique (EVOLVE-1 et EVOLVE-2) ont inclus des patients qui répondaient aux critères de diagnostic de migraine avec ou sans aura selon la classification internationale des céphalées (International Classification of Headache Disorders, ICHD), avec 4 à 14 jours de migraine par mois. L'étude sur la migraine chronique (REGAIN) a inclus des patients qui répondaient aux critères ICHD de migraine chronique avec ≥ 15 jours de céphalées par mois, dont au moins 8 jours avec les caractéristiques d'une migraine. Les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire aigu récent (y compris infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde) et/ou ceux considérés comme présentant un risque cardiovasculaire grave ont été exclus des études cliniques évaluant le galcanézumab. Les patients d'âge > 65 ans ont également été exclus.

Les patients ont reçu le placebo, le galcanézumab à 120 mg/mois (avec une dose de charge initiale de 240 mg à l'initiation) ou le galcanézumab à 240 mg/mois et ont été autorisés à prendre un traitement de la crise de migraine. Dans les trois études, les patients étaient principalement des femmes (> 83 %) avec un âge moyen de 41 ans et des antécédents de migraine sur une durée moyenne de 20 à 21 ans. Dans l'ensemble des études, environ un tiers des patients étaient en échec d'au moins un traitement prophylactique antérieur en raison d'un manque d'efficacité et environ 16 % des patients étaient en échec d'au moins deux traitements prophylactiques antérieurs en raison d'un manque d'efficacité.

Dans les 3 études, le critère principal d'efficacité était la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois (NJMM) par rapport aux valeurs initiales. Le taux de réponse est le pourcentage moyen de patients atteignant un seuil défini en termes de réduction du nombre de jours de migraine mensuel (≥ 50 %, ≥ 75 % et 100 %) pendant toute la durée de la période de traitement en double aveugle. L'impact de la migraine sur le fonctionnement a été évalué par la mesure de la fonction restrictive (RR) du score du questionnaire de qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) version 2.1 et par le questionnaire d'évaluation du handicap lié à la migraine (MIDAS). Le MSQ mesure l'impact de la migraine sur les activités professionnelles ou quotidiennes, les relations avec la famille et les amis, les

loisirs, la productivité, la concentration, l'énergie et la fatigue. Le score varie de 0 à 100, les scores plus élevés indiquant moins de handicap, c'est-à-dire que les patients subissent moins de restrictions sur l'exécution des activités quotidiennes. Pour le MIDAS, les scores les plus élevés indiquent un plus grand handicap. Les scores à l'inclusion du questionnaire d'évaluation du handicap lié à la migraine (MIDAS) reflétaient un handicap lié à la migraine sévère chez les patients des études EVOLVE-1 et EVOLVE-2 (moyenne de 33,1), ainsi qu'une population très sévèrement handicapée par la migraine (moyenne de 67,2) dans l'étude REGAIN.

Migraine épisodique

Les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2 comportaient une période de traitement de 6 mois, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo. Le taux de patients traités par galcanézumab ayant terminé l'étude en double aveugle était compris entre 82,8 % et 87,7 %.

Les deux groupes de traitement recevant 120 mg et 240 mg de galcanézumab ont montré des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes de la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois par rapport aux valeurs initiales comparativement au groupe placebo (voir tableau 2). Les patients traités par galcanézumab avaient des taux de réponse plus élevés et des réductions plus importantes du nombre de jours de migraine mensuel qui ont nécessité un traitement de la crise de migraine par rapport aux patients sous placebo. Les patients traités par galcanézumab ont présenté une amélioration plus importante du fonctionnement (telle que mesurée par le score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive) dès le premier mois de traitement comparativement aux patients sous placebo. Une proportion plus élevée de patients traités par galcanézumab ont atteint des niveaux cliniquement significatifs d'amélioration du fonctionnement (taux de répondants selon le score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive) par rapport à ceux traités par placebo. Le galcanézumab a été associé à une réduction statistiquement significative du handicap par rapport au placebo.

Comparativement aux patients sous placebo, les patients traités par galcanézumab à 120 mg ou à 240 mg ont présenté des diminutions moyennes significativement plus importantes par rapport aux valeurs initiales du nombre de jours de migraine mensuel au 1^{er} mois et à tous les mois suivants jusqu'au 6^{ème} mois (voir figure 1). De plus, au 1^{er} mois, les patients traités par galcanézumab (dose de charge de 240 mg) ont présenté un nombre significativement moindre de jours de migraine hebdomadaires que les patients sous placebo, à la semaine 1 et à chaque semaine suivante.

Figure 1 Réduction des jours de migraine mensuels au fil du temps dans les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2

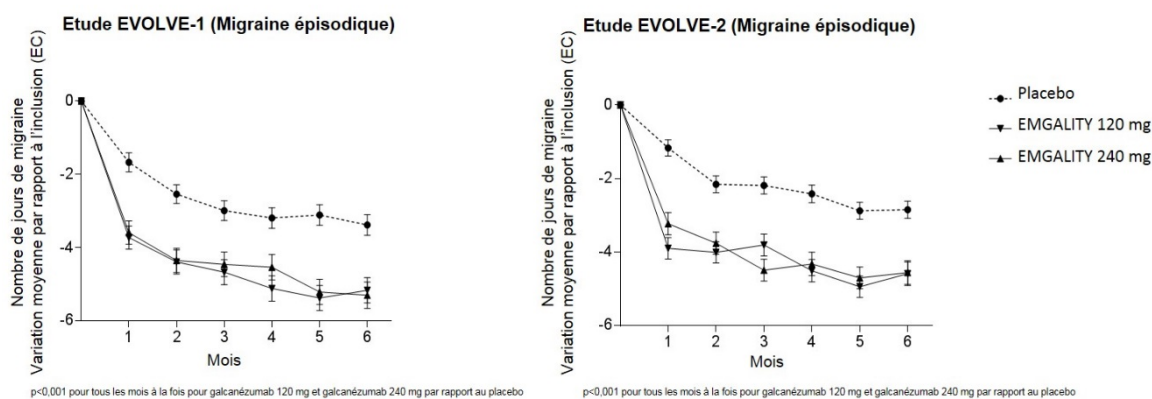


Tableau 2. Résultats d'efficacité et mesures des résultats rapportés par le patient

	EVOLVE 1 – Migraine épisodique			EVOLVE 2 – Migraine épisodique		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N=210	N=208	N=425	N=226	N=220	N=450
Résultats d'efficacité^a						
NJMM						
Valeur initiale	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Variation moyenne	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Différence entre les traitements	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
IC ₉₅ %	(-2,48 ; -1,37)	(-2,31 ; -1,20)		(-2,55 ; -1,48)	(-2,44 ; -1,36)	
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Répondeurs ≥50 % NJMM						
Pourcentage, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Répondeurs ≥75 % NJMM						
Pourcentage, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Répondeurs à 100 % NJMM						
Pourcentage, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
NJMM avec médicament pour la crise						
Valeur initiale	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Variation moyenne	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Différence entre les traitements	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
IC ₉₅ %	(-2,28 ; -1,33)	(-2,09 ; -1,14)		(-2,29 ; -1,36)	(-2,25 ; -1,31)	
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Mesures des résultats rapportés par le patient						
Score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive^b						
N	189	184	377	213	210	396
Valeur initiale	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Variation moyenne	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Différence entre les traitements	7,74	7,40		8,82	7,39	
IC ₉₅ %	(5,20 ; 10,28)	(4,83 ; 9,97)		(6,33 ; 11,31)	(4,88 ; 9,90)	
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	

Répondeurs selon le score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive^c						
N	189	184	377	213	210	396
Pourcentage, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
Valeur de p	<0,001 ^f	<0,001 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	
Score total MIDAS^e						
N	177	170	345	202	194	374
Valeur initiale	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Variation moyenne	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Différence entre les traitements	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
IC ₉₅ %	(-9,45 ; -3,13)	(-8,39 ; -1,98)		(-12,61 ; -5,69)	(-11,71 ; -4,72)	
Valeur de p	<0,001 ^f	0,002 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	

N = nombre de patients ; IC₉₅ % = intervalle de confiance à 95 %.

^aLes résultats d'efficacité ont été évalués du 1^{er} au 6^{ème} mois.

^bÉvalués du 4^{ème} mois au 6^{ème} mois.

^cDéfinis comme ceux ayant une amélioration ≥ 25 points en moyenne pour la migraine épisodique du 4^{ème} mois au 6^{ème} mois.

^dStatistiquement significatif après ajustement pour comparaisons multiples.

^eÉvalué au 6^{ème} mois.

^fNon ajusté pour comparaisons multiples.

Dans les données consolidées des études EVOLVE-1 et EVOLVE-2, chez les patients en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques pour des raisons d'efficacité, la différence entre les traitements sur la réduction du nombre moyen de jours de migraine par mois observé était de -2,69 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 120 mg et le placebo et de -2,78 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 240 mg et le placebo. Chez les patients en échec de deux ou plusieurs traitements prophylactiques, la différence entre les traitements était de -2,64 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 120 mg et le placebo et de -3,04 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 240 mg et le placebo.

Migraine chronique

L'étude REGAIN comportait une période de traitement de 3 mois, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, suivie d'une période d'extension en ouvert de 9 mois. Environ 15 % des patients ont poursuivi un traitement concomitant par topiramate ou propranolol, conformément au protocole de prophylaxie de la migraine. Le taux de patients traités par galcanézumab ayant terminé l'étude en double aveugle était de 95,3 %.

Les deux groupes de traitement avec galcanézumab à 120 mg et à 240 mg ont montré des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes de la variation moyenne du nombre de jours de migraine par rapport aux valeurs initiales comparativement au groupe placebo (voir tableau 3). Les patients traités par galcanézumab avaient des taux de réponse plus élevés et des réductions plus importantes du nombre de jours de migraine mensuel qui ont nécessité un traitement de la crise par rapport aux patients sous placebo. Les patients traités par galcanézumab ont présenté une amélioration plus grande du fonctionnement (telle que mesurée par le score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive) dès le premier mois de traitement comparativement aux patients sous placebo. Une proportion plus élevée de patients traités par galcanézumab ont atteint des niveaux cliniquement significatifs d'amélioration du fonctionnement (taux de répondeurs selon le score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive) par rapport à ceux traités par placebo. Le galcanézumab à la dose de 120 mg a été associé à une réduction statistiquement significative du handicap par rapport au placebo.

Comparativement aux patients sous placebo, les patients traités par galcanézumab à 120 mg ou à 240 mg ont présenté des diminutions moyennes significativement plus grandes par rapport aux valeurs initiales du nombre de jours de migraine mensuel au 1^{er} mois et à tous les mois suivants jusqu'au 3^{ème} mois (voir figure 2). De plus, au 1^{er} mois, les patients traités par galcanézumab (dose de charge de 240 mg) ont présenté un nombre significativement moindre de jours de migraine hebdomadaires que les patients sous placebo, à la semaine 1 et à chaque semaine suivante.

Figure 2 Réduction des jours de migraine mensuels au fil du temps dans l'étude REGAIN

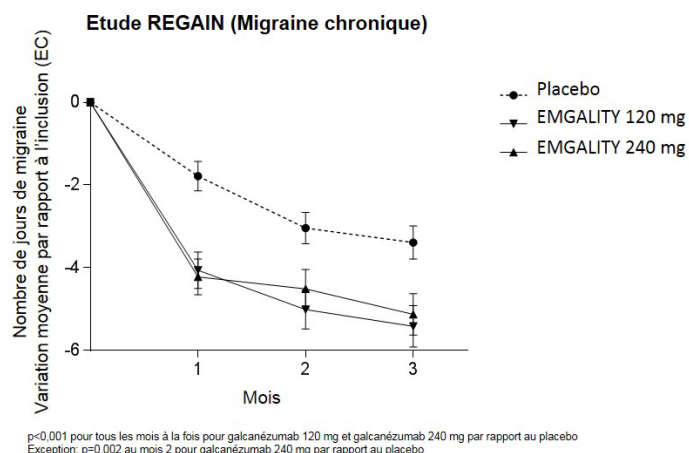


Tableau 3. Résultats d'efficacité et mesures des résultats rapportés par le patient

	REGAIN – Migraine chronique		
	Emgality		Placebo
	120 mg N=273	240 mg N=274	
Résultats d'efficacité^a			
NJMM			
Valeur initiale	19,36	19,17	19,55
Variation moyenne	-4,83	-4,62	-2,74
Différence de traitement	-2,09	-1,88	
IC ₉₅ %	(-2,92 ; -1,26)	(-2,71 ; -1,05)	
Valeur de p	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Répondeurs ≥50 % NJMM			
Pourcentage, %	27,6	27,5	15,4
Valeur de p	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Répondeurs ≥75 % NJMM			
Pourcentage, %	7,0	8,8	4,5
Valeur de p	0,031 ^d	<0,001 ^c	
Répondeurs à 100 % NJMM			
Pourcentage, %	0,7	1,3	0,5
Valeur de p	>0,05 ^d	>0,05 ^d	
NJMM avec médicament pour la crise			
Valeur initiale	15,12	14,49	15,51
Variation moyenne	-4,74	-4,25	-2,23
Différence de traitement	-2,51	-2,01	
IC ₉₅ %	(-3,27 ; -1,76)	(-2,77 ; -1,26)	
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^c	

Mesures des résultats rapportés par le patient^b	-	-	-
Score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive			
N	252	253	494
Valeur initiale	39,29	38,93	38,37
Variation moyenne	21,81	23,05	16,76
Différence de traitement	5,06	6,29	
IC _{95 %}	(2,12 ; 7,99)	(3,03 ; 9,55)	
Valeur de p	<0,001 ^d	<0,001 ^e	
Répondeurs selon le score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive			
N	252	253	494
Pourcentage, %	64,3	64,8	54,1
Valeur de p	0,003 ^e	0,002 ^e	
Score total MIDAS			
N	254	258	504
Valeur initiale	62,46	69,17	68,66
Variation moyenne	-20,27	-17,02	-11,53
Différence de traitement	-8,74	-5,49	
IC _{95 %}	(-16,39 ; -1,08)	(-13,10 ; 2,12)	
Valeur de p	0,025 ^e	>0,05 ^e	

N = nombre de patients ; IC_{95 %} = intervalle de confiance à 95 %.

^aLes résultats d'efficacité ont été évalués du 1^{er} au 3^{ème} mois.

^bLes résultats rapportés par le patient ont été évalués au 3^{ème} mois. Les répondeurs selon le score du questionnaire MSQ mesurant la fonction restrictive ont été définis comme ceux ayant une amélioration $\geq 17,14$ points pour la migraine chronique au 3^{ème} mois.

^cStatistiquement significatif après ajustement pour comparaisons multiples.

^dNon statistiquement significatif après ajustement pour comparaisons multiples.

^eNon ajusté pour comparaisons multiples.

Chez les patients en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques pour des raisons d'efficacité, la différence de traitement sur la réduction du nombre moyen de jours de migraine par mois observé était de -3,54 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 120 mg et le placebo et de -1,37 jours ($p < 0,05$) entre le galcanézumab à 240 mg et le placebo. Chez les patients en échec de deux ou plusieurs traitements prophylactiques, la différence de traitement était de -4,48 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 120 mg et le placebo et de -1,86 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 240 mg et le placebo.

Soixante-quatre pour cent étaient en situation de surconsommation médicamenteuse contre les crises de céphalées aiguës à l'inclusion. Chez ces patients, la différence de traitement sur la réduction du nombre de jours de migraine par mois observé était de -2,53 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 120 mg et le placebo et de -2,26 jours ($p < 0,001$) entre le galcanézumab à 240 mg et le placebo.

Efficacité à long terme

L'efficacité était maintenue durant 1 an dans une étude ouverte dans laquelle les patients ayant des migraines épisodique ou chronique (avec une moyenne de 10,6 jours de migraine par mois à l'inclusion) ont été traités par galcanézumab à 120 mg/mois (avec une dose initiale de charge à 240 mg pour le premier mois) ou galcanézumab à 240 mg/mois. 77,8 % des patients ont terminé la période de traitement. La réduction globale moyenne du nombre de jours de migraine par mois, sur la phase de traitement, était de 5,6 jours pour le groupe à la dose à 120 mg et de 6,5 jours pour le groupe à la dose à 240 mg. Plus de 72 % de patients ayant terminé l'étude ont rapporté une réduction de 50 % du nombre de jours de migraine au 12^{ème} mois. Dans les données consolidées des études EVOLVE-1 et EVOLVE-2, plus de 19 % des patients traités par galcanézumab présentent une réponse du NJMM ≥ 50 % du 1^{er} au 6^{ème} mois versus 8 % des patients sous placebo ($p < 0,001$).

Etude clinique de phase III réalisée dans une population préalablement en échec de 2 à 4 catégories de traitements prophylactiques de la migraine

L'étude clinique CONQUER, menée chez des patients atteints de migraine chronique ou épisodique, préalablement en échec de 2 à 4 catégories de traitements prophylactiques durant les 10 dernières années, confirme les principales conclusions des précédentes études d'efficacité dans la migraine, c'est-à-dire que le traitement par galcanézumab conduit à une réduction moyenne du nombre de jours de migraine par mois (4,1 jours par rapport à 1,0 jour dans le groupe placebo, $p < 0,0001$). La réduction moyenne du nombre de jours de migraine par mois a également été observée dans la sous-population atteinte de migraine épisodique (2,9 jours dans le groupe galcanézumab par rapport à 0,3 jour dans le groupe placebo ; $p < 0,0001$) et dans la sous-population atteinte de migraine chronique (5,9 jours dans le groupe galcanézumab par rapport à 2,2 jours dans le groupe placebo ; $p < 0,0001$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le galcanézumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prophylaxie de la migraine (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

D'après une analyse pharmacocinétique (PK) de population, la concentration sérique maximale (C_{max}) de galcanézumab après administration d'une dose de charge de 240 mg, est d'environ 30 µg/mL (coefficient de variation (CV) de 27 %) et les concentrations médianes sériques au pic sont atteintes en 5 jours.

La concentration sérique maximale à l'état d'équilibre ($C_{max, ss}$) après des doses mensuelles de 120 mg ou 240 mg est d'environ 28 µg/mL (CV de 35 %) ou 54 µg/mL (CV de 31 %), respectivement. La concentration sérique maximale à l'état d'équilibre du galcanézumab à des doses mensuelles de 120 mg est atteinte après une dose de charge de 240 mg.

L'emplacement du site d'injection (abdomen, cuisse, fesses et bras) n'a pas eu d'effet significatif sur l'absorption du galcanézumab.

Distribution

D'après une analyse pharmacocinétique de la population, le volume de distribution apparent du galcanézumab est de 7,3 L.

Biotransformation

En tant qu'anticorps monoclonal IgG4 humanisé, le galcanézumab serait décomposé en petits peptides et en acides aminés via des voies cataboliques, similaires à celles pour les IgG endogènes.

Élimination

D'après une analyse pharmacocinétique de la population, la clairance apparente du galcanézumab est d'environ 0,008 L/heure et la demi-vie du galcanézumab est de 27 jours.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au galcanézumab augmente proportionnellement à la dose.

D'après une analyse pharmacocinétique de population incluant des doses comprises entre 5 et 300 mg,

le taux d'absorption, la clairance apparente et le volume apparent de distribution sont indépendants de la dose.

Âge, sexe, poids, race, origine ethnique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (18 à 65 ans), du sexe, du poids, de la race ou de l'origine ethnique, car ces facteurs n'ont montré aucun effet cliniquement significatif sur la clairance apparente ou le volume apparent de distribution du galcanézumab.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude de pharmacologie clinique spécifique destinée à évaluer les effets de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur les paramètres PK du galcanézumab n'a été menée. L'élimination rénale d'un anticorps monoclonal IgG est faible. De même, les anticorps monoclonaux IgG sont principalement éliminés par catabolisme intracellulaire et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance du galcanézumab. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la concentration de bilirubine ou la clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault (intervalle : 24 à 308 mL/min) n'a pas montré d'effet significatif sur la clairance apparente du galcanézumab.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de toxicité en administration répétée menées sur des rats et des singes *Cynomolgus* ainsi que les évaluations de pharmacologie de la sécurité menées sur des singes *Cynomolgus* à des expositions 10 à 80 fois supérieures aux expositions cliniques chez les patients traités à une dose de 240 mg n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène du galcanézumab. Il n'existe aucune preuve suggérant qu'un traitement chronique par galcanézumab soit susceptible d'augmenter le risque de carcinogenèse d'après les données des études de pharmacologie et de toxicologie chronique menées avec le galcanézumab, ainsi que d'après une évaluation de la littérature sur le CGRP.

Aucun effet sur les paramètres de fertilité tels que les cycles menstruels, les analyses de sperme ou la reproduction et la performance de reproduction n'a été observé chez les rats auxquels galcanézumab a été administré (exposition environ 4 à 20 fois supérieures à l'exposition thérapeutique chez l'homme à une dose de 240 mg). Dans les études de fertilité pour les mâles, le poids des testicules droits était significativement réduit à des expositions de 4 fois l'exposition humaine à 240 mg.

Au jour 20 de gestation, une augmentation du nombre de fœtus et de portée avec des vertèbres courtes et une diminution du nombre moyen de vertèbres caudales ossifiées sont apparues dans l'étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal à une exposition d'environ 20 fois l'exposition humaine à 240 mg. Ces résultats ont été indiqués sans toxicité maternelle et ont été considérés comme liés au galcanézumab mais non défavorables.

Au jour 29 de gestation, dans une étude de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez le lapin, une anomalie du crâne a été observée chez un fœtus de sexe masculin dont la mère a été traitée par 240 mg de galcanézumab, soit une exposition environ 33 fois supérieure à l'exposition humaine.

Dans une étude de toxicologie juvénile chez des rats auxquels galcanézumab a été administré deux fois par semaine du 21^{ème} au 90^{ème} jour après la naissance, les effets systémiques étaient limités à réversibles, minimaux, des diminutions non défavorables du contenu minéral osseux total et de la densité minérale osseuse à des expositions d'environ 50 fois l'exposition humaine à 240 mg.

DUREE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2°C–8°C).
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Emgality peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une période maximale de 7 jours à des températures ne dépassant pas 30°C. Si ces conditions sont dépassées, le stylo/la seringue pré-rempli(e) doit être jeté(e).

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1 mL de solution dans une seringue à usage unique en verre transparent de type I.
L'aiguille fournie dans la boîte ne convient qu'en injection par voie sous-cutanée.

Emgality 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
La seringue est intégrée dans un stylo jetable à dose unique.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

Manuel d'utilisation

Respecter scrupuleusement le manuel d'utilisation du stylo/de la seringue, inclus avec la notice. Le stylo/la seringue pré-rempli(e) doit être uniquement utilisé(e) en une seule fois.

Le stylo/la seringue pré-rempli(e) doit être inspecté(e) visuellement avant toute administration. Emgality ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules, ou si une partie du stylo/de la seringue semble endommagée.

Ne pas secouer.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES / PRISE EN CHARGE

EU/1/18/1330/001 : **Emgality 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli** - Seringue (verre) - 1 mL - Boîte de 1 stylo pré-rempli (dose unique) - CIP 34009 **301 704 5 8**.

EU/1/18/1330/003 : **Emgality 120 mg, solution injectable en seringue pré-remplie** - Seringue (verre) - 1 mL - Boîte de 1 seringue pré-remplie (dose unique) - CIP 34009 **301 704 9 6**.

Non remboursable à la date du 23 avril 2020 (demande d'admission à l'étude).

Date de dernière révision : 26 mars 2020.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

LILLY FRANCE

24 boulevard Vital Bouhot

CS 50004

92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

Tél. : 01.55.49.34.34

Information médicale et Pharmacovigilance :

N° vert : 0 800 00 36 36 ou Tél : 01.55.49.32.51

Fax : 01.55.49.33.07

Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 €- 609 849 153 R.C.S. Nanterre.

EMGALITY_ML_version1-avril2020