

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AJOVY 225 mg solution injectable en seringue préremplie
AJOVY 225 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Seringue préremplie

Une seringue préremplie contient 225 mg de frémanezumab.

Stylo prérempli

Un stylo prérempli contient 225 mg de frémanezumab.

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal humanisé produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 5,5 et une osmolalité comprise entre 320 et 420 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

Posologie

Deux options posologiques sont disponibles :

- 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou
- 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle)

En cas de changement de schéma posologique, la première dose du nouveau schéma doit être administrée à la date d'administration prévue par le schéma posologique précédent.

Lors de l'instauration du traitement par le frémanezumab, le traitement préventif concomitant de la migraine peut être poursuivi, si le prescripteur l'estime nécessaire (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas. Il est ensuite recommandé d'évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une injection de frémanezumab à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et au schéma indiqués. Il ne faut pas administrer de dose double pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données disponibles sont limitées concernant l'utilisation du frémanezumab chez les patients âgés de ≥ 65 ans. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'AJOVY chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

AJOVY doit être administré uniquement par injection sous-cutanée. AJOVY peut être injecté dans les zones de l'abdomen, de la cuisse ou de la partie supérieure du bras, qui ne sont pas sensibles, ne présentent pas d'ecchymose, de rougeur ou d'induration. En cas d'injections multiples, les sites d'injection doivent être alternés.

Les patients peuvent faire les injections eux-mêmes s'ils ont été formés à la technique d'auto-injection sous-cutanée par un professionnel de santé. Pour des instructions plus détaillées sur l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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.

Réactions d'hypersensibilité graves

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas avec le frémanezumab (voir rubrique 4.8). La plupart des réactions se sont produites dans les 24 heures suivant l'administration, bien que certaines réactions aient été plus tardives. Les patients doivent être avertis des symptômes associés aux réactions d'hypersensibilité. Si une réaction d'hypersensibilité grave survient, instaurer un traitement approprié et ne pas poursuivre les administrations de frémanezumab (voir rubrique 4.3).

Maladies cardiovasculaires majeures

Les patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires majeures ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.

Excipients

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec AJOVY.

Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue en raison des caractéristiques du frémanezumab. En outre, dans les études cliniques, l'utilisation concomitante de traitements de la crise de migraine (en particulier les analgésiques, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans) et de médicaments préventifs contre la migraine n'a pas affecté la pharmacocinétique du frémanezumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'AJOVY chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'AJOVY pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le frémanezumab 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 les nourrissons allaités ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, l'utilisation du frémanezumab pourra être envisagée au cours de l'allaitement uniquement en cas de besoin clinique.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

AJOVY n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au total, plus de 2 500 patients (plus de 1 900 patient-années) ont été traités par AJOVY au cours des études déposées lors de l'enregistrement du médicament. Plus de 1 400 patients ont été traités pendant au moins 12 mois.

Les effets indésirables (EI) fréquemment rapportés ont été des réactions locales au site d'injection (douleur [24 %], induration [17 %], érythème [16 %] et prurit [2 %]).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI rapportés pendant les études cliniques et dans le cadre des notifications post-commercialisation sont présentés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les EI sont présentés par fréquence, les EI les plus fréquents étant cités en premier.

Les EI suivants ont été identifiés avec AJOVY (tableau 1).

Tableau 1 : effets indésirables observés

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité telles que rash, prurit, urticaire et gonflement
	Rare	Réaction anaphylactique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Douleur au site d'injection
		Induration au site d'injection
		Érythème au site d'injection
	Fréquent	Prurit au site d'injection
	Peu fréquent	Rash au site d'injection

Description de certains effets indésirables particuliers

Réactions au site d'injection

Les réactions locales les plus fréquemment observées au site d'injection ont été la douleur, l'induration et l'érythème. Toutes les réactions locales au site d'injection ont été transitoires et principalement de sévérité légère à modérée. La douleur, l'induration et l'érythème ont été typiquement observés immédiatement après l'injection alors que le prurit et le rash sont apparus dans un délai médian de respectivement 24 et 48 heures. Toutes les réactions au site d'injection se sont résolues, le plus souvent dans les quelques heures ou jours qui ont suivi. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

Réactions d'hypersensibilité graves

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas. La plupart de ces réactions se sont produites dans les 24 heures suivant l'administration, bien que certaines réactions aient été plus tardives.

Immunogénicité

Au cours des études contrôlées versus placebo, 0,4 % des patients (6 patients sur 1 701) traités par le frémamezumab ont développé des anticorps anti-médicament. Les taux de ces anticorps étaient faibles. Un de ces six patients a développé des anticorps neutralisants. Après 12 mois de traitement, des anticorps anti-médicament ont été détectés chez 2,3 % des patients (43 sur 1 888), avec 0,95 % des patients ayant développé des anticorps neutralisants. La sécurité et l'efficacité du frémamezumab n'ont pas été affectées par le développement d'anticorps anti-médicament.

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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be -Division Vigilance - Site internet : www.notifieuruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be,
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 2 000 mg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans signe de toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme relatif à une réaction indésirable chez le patient et d'instaurer le traitement symptomatique approprié si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, antagonistes du peptide relié au gène calcitonine (CGRP). Code ATC : N02CD03.

Mécanisme d'action

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal IgG2 Δ a/kappa humanisé dérivé d'un précurseur murin. Le frémanezumab se lie de manière sélective au Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) et empêche les deux isoformes du CGRP (α - et β -CGRP) de se lier au récepteur du CGRP. Le mécanisme d'action précis par lequel le frémanezumab prévient les crises de migraine n'est pas connu, mais l'on pense que son effet modulateur au niveau du ganglion trigéminal permet de prévenir la migraine. Il a été montré que les taux de CGRP augmentent de manière significative pendant la crise de migraine et qu'ils reviennent ensuite à la normale avec le soulagement des céphalées.

Le frémanezumab est hautement spécifique du CGRP et il ne se lie pas aux membres proches de la même famille (par exemple, l'amyline, la calcitonine, l'interméline et l'adrénomédulline).

Efficacité et sécurité cliniques

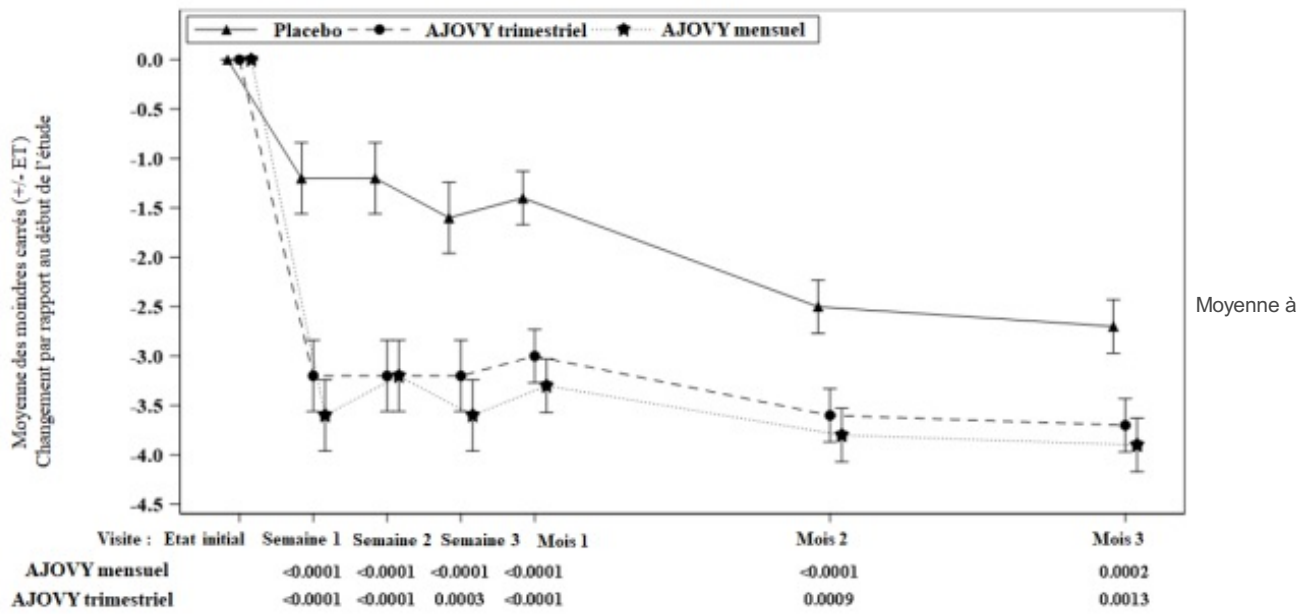
L'efficacité du frémanezumab a été évaluée dans deux études de phase III randomisées, d'une durée de 12 semaines, en double aveugle, contrôlées versus placebo, menées chez des patients adultes atteints de migraine épisodique (Étude 1) et chronique (Étude 2). Les patients inclus présentaient des antécédents de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins 12 mois, selon les critères diagnostiques de la classification internationale des céphalées (International Classification of Headache Disorders, ICHD-III). Les patients âgés (> 70 ans), les patients prenant des opioïdes ou des barbituriques plus de 4 jours par mois et les patients ayant déjà présenté un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thromboemboliques étaient exclus.

Étude sur la migraine épisodique (Étude 1)

L'efficacité du frémanezumab a été évaluée dans le cadre de la migraine épisodique au cours d'une étude randomisée, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, contrôlée versus placebo et menée en double aveugle (Étude 1). Des adultes ayant des antécédents de migraine épisodique (moins de 15 jours de céphalées par mois) ont été inclus dans l'étude. Au total, 875 patients (742 femmes et 133 hommes) ont été randomisés dans l'un des trois bras : 675 mg de frémanezumab une fois tous les trois mois (administration trimestrielle, n = 291), 225 mg de frémanezumab une fois par mois (administration mensuelle, n = 290) ou administration mensuelle de placebo (n = 294) par injection sous-cutanée. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées et comparables entre les différents groupes de l'étude. L'âge médian des patients était de 42 ans (intervalle : 18 à 70 ans), 85 % étaient des femmes et 80 % étaient de type caucasien. La fréquence moyenne des migraines à l'inclusion était d'environ 9 jours de migraine par mois. Les patients étaient autorisés à prendre des traitements de crise des céphalées pendant l'étude. Un sous-ensemble de patients (21 %) était également autorisé à prendre de façon concomitante un médicament préventif d'utilisation courante (bêtabloquants, inhibiteur calcique/benzocycloheptène, antidépresseurs, anticonvulsivants). Globalement, 19 % des patients avaient utilisé auparavant du topiramate. Au total, 791 patients ont terminé la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était la variation moyenne, par rapport à l'inclusion, du nombre moyen de jours de migraine par mois pendant la période de traitement de 12 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion du nombre mensuel de jours de migraine (taux de répondeurs à 50 %), la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score MIDAS rapporté par le patient et la variation par rapport au début de l'étude du nombre moyen de jours de traitement de crise des céphalées par mois. Les schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémanezumab ont tous deux entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des principaux critères d'évaluation, comparativement au placebo (voir le tableau 2). En outre, l'effet du médicament est apparu dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement (voir la figure 1).

Figure 1 : variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de migraine par mois au cours de l'Étude 1



l'inclusion (moyenne mensuelle du nombre de jours de migraine) : Placebo : 9,1, AJOVY trimestriel : 9,2, AJOVY mensuel : 8,9.

Tableau 2 : principaux résultats d'efficacité de l'Étude 1 dans la migraine épisodique

Critère d'efficacité	Placebo (n = 290)	Frémanezumab 675 mg par trimestre (n = 288)	Frémanezumab 225 mg par mois (n = 287)
JMM Variation moyenne ^a (IC à 95 %) DT (IC à 95 %) ^b Inclusion (ET)	-2,2 (-2,68, -1,71) - 9,1 (2,65)	-3,4 (-3,94, -2,96) -1,2 (-1,74, -0,69) 9,2 (2,62)	-3,7 (-4,15, -3,18) -1,4 (-1,96, -0,90) 8,9 (2,63)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	p < 0,0001	p < 0,0001
JCM Variation moyenne ^a (IC à 95 %) DT (IC à 95 %) ^b Inclusion (ET)	-1,5 (-1,88, -1,06) - 6,9 (3,13)	-3,0 (-3,39, -2,55) -1,5 (-1,95, -1,02) 7,2 (3,14)	-2,9 (-3,34, -2,51) -1,5 (-1,92, -0,99) 6,8 (2,90)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	p < 0,0001	p < 0,0001
Taux de répondeurs à 50 % JMM Pourcentage [%]	27,9 %	44,4 %	47,7 %
Valeur de p (vs placebo)	-	p < 0,0001	p < 0,0001
Taux de répondeurs à 75 % JMM Pourcentage [%]	9,7 %	18,4 %	18,5 %
Valeur de p (vs placebo)	-	p = 0,0025	p = 0,0023
Score MIDAS total Variation moyenne ^a (IC à 95 %) Inclusion (ET)	-17,5 (-20,62, -14,47) 37,3 (27,75)	-23,0 (-26,10, -19,82) 41,7 (33,09)	-24,6 (-27,68, -21,45) 38 (33,30)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	p = 0,0023	p < 0,0001
JMTC Variation moyenne ^a (IC à 95 %) DT (IC à 95 %) ^b Inclusion (ET)	-1,6 (-2,04, -1,20) - 7,7 (3,60)	-2,9 (-3,34, -2,48) -1,3 (-1,73, -0,78) 7,7 (3,70)	-3,0 (-3,41, -2,56) -1,3 (-1,81, -0,86) 7,7 (3,37)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	p < 0,0001	p < 0,0001

IC = intervalle de confiance ; JMTC = nombre de jours par mois de traitement de crise des céphalées ; JCM = nombre de jours de céphalées par mois d'intensité au moins modérée ; MIDAS = Migraine Disability Assessment (évaluation du handicap lié à la migraine) ; JMM = nombre de jours de migraine par mois ; ET = écart type ; DT = différence entre les traitements

^a Pour tous les critères d'évaluation, la variation moyenne et les IC sont basés sur le modèle ANCOVA qui incluait le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non) comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

^b La différence entre les traitements est basée sur l'analyse MMRM incluant le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non), le mois et le mois de traitement comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

Chez les patients prenant de façon concomitante un autre médicament préventif de la migraine, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de migraine par mois (JMM) observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -1,8 jours (IC à 95 % : -2,95, -0,55) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg et le placebo, de -2,0 jours (IC à 95 % : -3,21, -0,86).

Chez les patients qui avaient pris précédemment du topiramate, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de migraine par mois (JMM) observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -2,3 jours (IC à 95 % : -3,64, -1,00) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg et le placebo, de -2,4 jours (IC à 95 % : -3,61, -1,13).

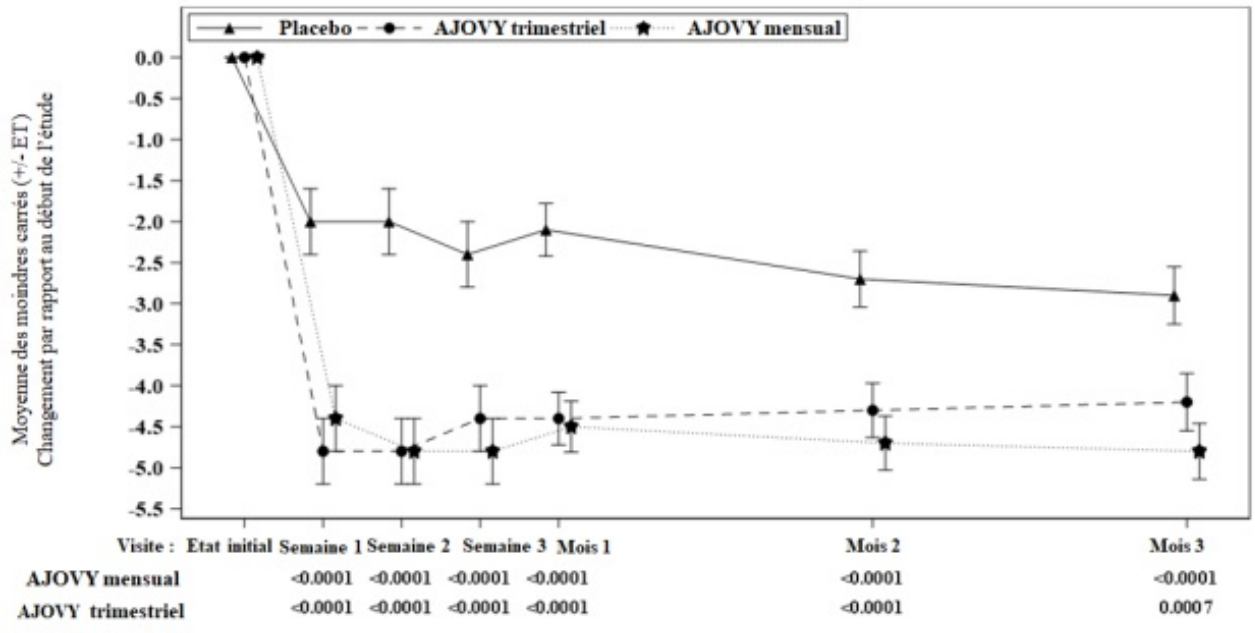
Étude sur la migraine chronique (Étude 2)

Le frémanezumab a été évalué dans le cadre de la migraine chronique au cours d'une étude randomisée, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, contrôlée versus placebo et menée en double aveugle (Étude 2). La population de l'étude incluait des adultes ayant des antécédents de migraine chronique (15 jours de céphalées ou plus par mois). Au total, 1 130 patients (991 femmes et 139 hommes) ont été randomisés dans l'un des trois bras : dose initiale de 675 mg de frémanezumab suivie de 225 mg de frémanezumab une fois par mois (administration mensuelle, n = 379), 675 mg de frémanezumab tous les trois mois (administration trimestrielle, n = 376) ou administration mensuelle de placebo (n = 375) par injection sous-cutanée. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées et comparables dans les

différents groupes de l'étude. L'âge médian des patients était de 41 ans (intervalle : 18 à 70 ans), 88 % étaient des femmes et 79 % étaient de type caucasien. La fréquence moyenne des céphalées à l'inclusion était d'environ 21 jours de céphalées par mois (dont 13 jours de céphalées d'intensité au moins modérée). Les patients étaient autorisés à prendre des traitements de crise des céphalées pendant l'étude. Un sous-ensemble de patients (21 %) était également autorisé à prendre de façon concomitante un médicament préventif d'utilisation courante (bêtabloquants, inhibiteur calcique/benzocycloheptène, antidépresseurs, anticonvulsivants). Globalement, 30 % des patients avaient précédemment utilisé du topiramate et 15 % de la toxine botulinique de type A. Au total, 1 034 patients ont terminé la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était la variation moyenne, par rapport à l'inclusion, du nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée pendant la période de traitement de 12 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion du nombre mensuel de jours de céphalées d'intensité au moins modérée (taux de répondeurs à 50 %), la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score HIT-6 rapporté par le patient et la variation par rapport à l'inclusion du nombre moyen mensuel de jours de traitements de crise des céphalées. Les schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémenezumab ont tous deux entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des principaux critères d'évaluation, comparativement au placebo (voir le tableau 3). En outre, l'effet du médicament est apparu dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement (voir la figure 2).

Figure 2 : variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée au cours de l'Étude 2



Moyenne à l'inclusion (nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée pour l'Étude 2) : Placebo : 13,3, AJOVY trimestriel : 13,2, AJOVY mensuel : 12,8.

Tableau 3 : principaux résultats d'efficacité de l'Étude 2 dans la migraine chronique

Critère d'efficacité	Placebo (n = 371)	Frémanezumab 675 mg par trimestre (n = 375)	Frémanezumab 225 mg par mois avec une dose initiale de 675 mg (n = 375)
JCM Variation moyenne ^a (IC à 95 %) DT (IC à 95 %) ^b Inclusion (ET)	-2,5 (-3,06, -1,85) - 13,3 (5,80)	-4,3 (-4,87, -3,66) -1,8 (-2,45, -1,13) 13,2 (5,45)	-4,6 (-5,16, -3,97) -2,1 (-2,77, -1,46) 12,8 (5,79)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
JMM Variation moyenne ^a (IC à 95 %) DT (IC à 95 %) ^b Inclusion (ET)	-3,2 (-3,86, -2,47) - 16,3 (5,13)	-4,9 (-5,59, -4,20) -1,7 (-2,44, -0,92) 16,2 (4,87)	-5,0 (-5,70, -4,33) -1,9 (-2,61, -1,09) 16,0 (5,20)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
Taux de répondeurs à 50 % JCM Pourcentage [%]	18,1 %	37,6 %	40,8 %
Valeur de p (vs placebo)	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
Taux de répondeurs à 75 % JCM Pourcentage [%]	7,0 %	14,7 %	15,2 %
Valeur de p (vs placebo)	-	<i>p</i> = 0,0008	<i>p</i> = 0,0003
Score HIT-6 total Variation moyenne ^a (IC à 95 %) Inclusion (ET)	-4,5 (-5,38, -3,60) 64,1 (4,79)	-6,4 (-7,31, -5,52) 64,3 (4,75)	-6,7 (-7,71, -5,97) 64,6 (4,43)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	<i>p</i> = 0,0001	<i>p</i> < 0,0001
JMTC Variation moyenne ^a (IC à 95 %) DT (IC à 95 %) ^b Inclusion (ET)	-1,9 (-2,48, -1,28) - 13,0 (6,89)	-3,7 (-4,25, -3,06) -1,7 (-2,40, -1,09) 13,1 (6,79)	-4,2 (-4,79, -3,61) -2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22)
Valeur de p (vs placebo) ^a	-	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

IC = intervalle de confiance ; HIT-6 = Headache Impact Test (test de l'impact des céphalées) ; JMTC = nombre de jours par mois de traitement de crise des céphalées ; JCM = jours de céphalées par mois d'intensité au moins modérée ; JMM = nombre de jours de migraine par mois ; ET = écart type ; DT = différence entre les traitements

^a Pour tous les critères d'évaluation, la variation moyenne et les IC sont basés sur le modèle ANCOVA qui incluait le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non) comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

^b La différence entre les traitements est basée sur l'analyse MMRM incluant le traitement, le sexe, la région et l'utilisation d'un médicament préventif à l'inclusion (oui/non), le mois et le mois de traitement comme effets fixes et la valeur initiale correspondante et le nombre d'années depuis l'apparition des migraines comme covariables.

Chez les patients prenant de façon concomitante un autre médicament préventif de la migraine, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -1,3 jour (IC à 95 % : -2,66, -0,03) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,0 jours (IC à 95 % : -3,27, -0,67).

Chez les patients qui avaient pris précédemment du topiramate, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -2,7 jours (IC à 95 % : -3,88, -1,51) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,9 jours (IC à 95 % : -4,10, -1,78). Chez les patients qui avaient pris précédemment de la toxine botulinique de type A, la différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo a été de -1,3 jour (IC à 95 % : -3,01, -0,37) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,0 jours (IC à 95 % : -3,84, -0,22).

Un abus de traitements de crise des céphalées a été observé chez approximativement 52 % des patients de l'étude. La différence entre les traitements en termes de réduction du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) d'intensité au moins modérée observée entre le frémanezumab administré trimestriellement à la dose de 675 mg et le placebo chez ces patients a été de -2,2 jours (IC à 95 % : -3,14, -1,22) et entre le frémanezumab administré mensuellement à la dose de 225 mg avec une dose initiale de 675 mg et le placebo, de -2,7 jours (IC à 95 % : -3,71, -1,78).

Étude à long terme (Étude 3)

Chez tous les patients souffrant de migraine épisodique ou chronique, l'efficacité était maintenue jusqu'à 12 mois supplémentaires dans l'étude à long-terme (Étude 3), au cours de laquelle les patients ont reçu soit 225 mg de frémanezumab par mois soit 675 mg par trimestre. 79 % des patients ont terminé la période de traitement de 12 mois de l'Étude 3. En regroupant les résultats des deux schémas d'administration, une réduction de 6,6 jours de migraine par mois a été observée après 15 mois par rapport au début de l'Étude 1 et de l'Étude 2. 61 % des patients qui ont terminé l'étude 3 ont présenté un taux de réponse à 50 % au cours du dernier mois de l'étude 3. Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période combinée de 15 mois de traitement.

Facteurs intrinsèques et extrinsèques

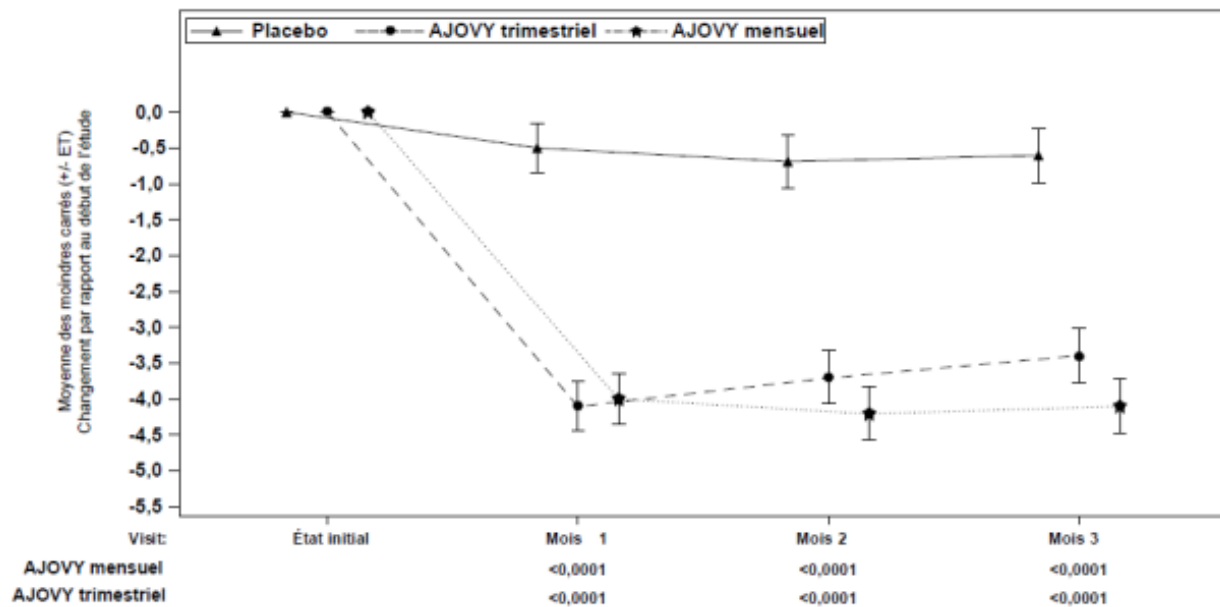
L'efficacité et la sécurité du frémanezumab ont été démontrées indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'utilisation concomitante de médicaments préventifs (bêtabloquants, inhibiteurs calciques/benzocycloheptène, antidépresseurs, anticonvulsivants), de l'utilisation antérieure de topiramate ou de la toxine botulinique de type A pour la migraine et de l'abus de traitements de crise des céphalées. Les données disponibles sont limitées concernant l'utilisation du frémanezumab chez les patients âgés de ≥ 65 ans (2 % des patients).

Migraine difficile à traiter

L'efficacité et la sécurité du frémanezumab chez un total de 838 patients souffrant de migraine épisodique ou chronique et ayant présenté précédemment une réponse inadaptée et documentée après l'utilisation de deux à quatre classes de médicaments prescrits dans la prophylaxie de la migraine ont été évaluées dans une étude randomisée (étude 4), composée d'une période de traitement de 12 semaines en double aveugle, contrôlée contre placebo, suivie d'une période en ouvert de 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était la variation moyenne, par rapport à l'inclusion, du nombre mensuel moyen de jours de migraine pendant la période de traitement en double aveugle de 12 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion du nombre mensuel de jours de migraine, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée et la variation par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de traitements de crise des céphalées. Les schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémanezumab ont tous deux démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des principaux critères d'évaluation, comparativement au placebo. Dès lors, les résultats de l'Étude 4 sont cohérents avec les principaux résultats des études d'efficacité précédentes et ils démontrent également l'efficacité pour la migraine difficile à traiter, avec une réduction moyenne du nombre moyen de jours de migraine par mois (JMM) de -3,7 (IC à 95 % : -4,38, -3,05) avec le frémanezumab administré trimestriellement et de -4,1 (IC à 95 % : -4,73, -3,41) avec le frémanezumab administré mensuellement comparé à -0,6 (IC à 95 % : -1,25, 0,07) chez les patients traités par placebo. 34 % des patients traités par le frémanezumab administré trimestriellement et 34 % des patients traités par le frémanezumab administré mensuellement ont obtenu une réduction d'au moins 50 % des JMM, comparé à 9 % des patients traités par placebo (<0,0001) au cours de la période de traitement de 12 semaines. En outre, l'effet du médicament est apparu dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement (voir la figure 3). Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période de traitement de 6 mois.

Figure 3 : variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de migraine au cours de l'Étude 4



Moyenne à l'inclusion (nombre mensuel moyen de jours de migraine) : Placebo : 14,4, AJOVY trimestriel : 14,1, AJOVY mensuel : 14,1.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AJOVY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des céphalées migraineuses (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 225 mg et 675 mg de frémanezumab, le délai médian jusqu'aux concentrations maximales (t_{max}) a été de 5 à 7 jours chez les volontaires sains. La biodisponibilité absolue du frémanezumab après administration sous-cutanée de 225 mg et 900 mg chez des volontaires sains a été de 55 % (\pm ET de 23 %) à 66 % (\pm ET de 26 %). Une proportionnalité vis-à-vis de la dose, d'après la pharmacocinétique de population, a été observée entre 225 mg et 675 mg. L'état d'équilibre a été atteint en 168 jours environ (environ 6 mois) après administration des schémas de 225 mg par mois et de 675 mg par trimestre. Le ratio d'accumulation médian, sur la base des schémas d'administration mensuel et trimestriel, est d'environ 2,4 et 1,2 respectivement.

Distribution

En supposant que la biodisponibilité de 66% (\pm ET de 26%) estimée par le modèle soit vraie pour la population de patients, le volume de distribution chez un patient standard a été de 3,6 L (CV de 35,1 %) après administration sous-cutanée de 225 mg, 675 mg et 900 mg de frémanezumab.

Biotransformation

Comme pour les autres anticorps monoclonaux, il est attendu que le frémanezumab soit dégradé par protéolyse enzymatique en petits peptides et acides aminés.

Élimination

En supposant que la biodisponibilité de 66% (\pm ET de 26%) estimée par le modèle soit vraie pour la population de patients, la clairance totale chez un patient standard a été de 0,09 L/jour (CV de 23,4 %) après administration sous-cutanée de 225 mg, 675 mg et 900 mg de frémanezumab. Les petits peptides et acides aminés formés pourraient être réutilisés dans le corps pour de nouvelles synthèses de protéines ou être excrétés par les reins. Le frémanezumab présente une demi-vie estimée à 30 jours.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur l'âge, l'origine ethnique, le sexe et le poids, a été réalisée à partir des données de 2 546 sujets. Il est attendu que l'exposition soit environ deux fois plus importante pour les sujets situés dans le quartile de poids le plus faible (43,5 à 60,5 kg) par rapport au quartile de poids le plus élevé (84,4 à 131,8 kg). Toutefois, le poids n'a pas eu d'impact sur l'efficacité clinique d'après les analyses exposition-réponse chez les patients souffrant de migraine épisodique et chronique. Aucune adaptation posologique n'est requise pour le frémanezumab. Aucune donnée n'est disponible concernant la relation entre exposition et efficacité chez les sujets pesant plus de 132 kg.

Insuffisance rénale ou hépatique

Étant donné que les anticorps monoclonaux ne sont pas connus pour être éliminés par voie rénale ou métabolisés par le foie, l'insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas influencer la pharmacocinétique du frémanezumab. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($DFGe < 30$ mL/min/1,73 m²) n'ont pas été étudiés. L'analyse pharmacocinétique de population des données intégrées fournies par les études cliniques sur AJOVY n'a pas mis en évidence de différence au niveau de la pharmacocinétique du frémanezumab chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée par rapport à ceux dont ces fonctions sont normales (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le frémanezumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Acide éthylènediaminetétraacétique disodique (EDTA) dihydraté
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie

3 ans

Stylo prérempli

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la (les) seringue(s) préremplie(s) ou le (les) stylo(s) prérempli(s) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

AJOVY peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 7 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. AJOVY doit être éliminé s'il est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 7 jours.

Une fois le produit conservé à température ambiante, ne pas le remettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

1,5 mL de solution dans une seringue en verre de type I de 2,25 mL munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille.

Boîtes de 1 ou 3 seringue(s) préremplie(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Stylo prérempli

Stylo prérempli contenant 1,5 mL de solution dans une seringue en verre de type I de 2,25 mL munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille.

Boîtes de 1 ou 3 stylo(s) prérempli(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions d'utilisation

Les instructions détaillées d'utilisation fournies à la fin de la notice doivent être scrupuleusement suivies point par point. La seringue préremplie et le stylo prérempli sont strictement à usage unique. AJOVY ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, si elle a une coloration anormale ou si elle contient des particules. AJOVY ne doit pas être utilisé si la solution a été congelée. La seringue préremplie et le stylo prérempli ne doivent pas être agités.

Élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Seringue préremplie

EU/1/19/1358/001 – 1 seringue préremplie
EU/1/19/1358/002 – 3 seringues préremplies

Stylo prérempli

EU/1/19/1358/003 – 1 stylo prérempli
EU/1/19/1358/004 – 3 stylos préremplis

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mars 2019
Date du dernier renouvellement : 6 novembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2025

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