AIMOVIG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aimovig 70 mg solution injectable en seringue préremplie
Aimovig 140 mg solution injectable en seringue préremplie
Aimovig 70 mg solution injectable en stylo prérempli
Aimovig 140 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aimovig 70 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 70 mg d'erenumab.

Aimovig 140 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 140 mg d'erenumab.

Aimovig 70 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 70 mg d'erenumab.

Aimovig 140 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'erenumab.

L'erenumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 entièrement humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aimovig est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant 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

Le traitement est destiné aux patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois au moment de l'instauration du traitement par erenumab.

La dose recommandée est de 70 mg d'erenumab toutes les 4 semaines. La dose de 140 mg toutes les 4 semaines peut bénéficier à certains patients (voir rubrique 5.1).

Pour une dose de 140 mg, une injection sous-cutanée de 140 mg ou deux injections sous-cutanées de 70 mg doivent être administrées.

Les études cliniques ont démontré que la majorité des patients répondant au traitement présentaient une réponse clinique dans les 3 mois. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 3 mois de traitement. Une évaluation régulière de la nécessité de continuer le traitement est recommandée.

Populations particulières
Patients âgés (65 ans et plus)
Aimovig n'a pas été étudié chez les patients âgés. Aucune adaptation posologique n'est requise étant donné que la pharmacocinétique d'erenumab n'est pas affectée par l'âge.

Insuffisance rénale / insuffisance 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'Aimovig chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Aimovig est utilisé par voie sous-cutanée.

Aimovig sera administré par le patient lui-même après une formation appropriée. Les injections peuvent également être réalisées par une autre personne correctement formée. L'injection peut être administrée au niveau du ventre, de la cuisse ou de la région externe de la partie supérieure du bras (le bras devra être utilisé seulement si quelqu'un d'autre que le patient effectue l'injection ; voir rubrique 5.2). Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans les régions où la peau est sensible, ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration.

Seringue préremplie
La totalité du contenu de la seringue préremplie d'Aimovig doit être injectée. Chaque seringue préremplie est à usage unique et conçue pour délivrer la totalité de son contenu, sans produit résiduel.

Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans les instructions pour l'utilisation dans la notice.

Stylo prérempli
La totalité du contenu du stylo prérempli d'Aimovig doit être injectée. Chaque stylo prérempli est à usage unique et conçu pour délivrer la totalité de son contenu, sans produit résiduel.

Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans les instructions pour l'utilisation dans la notice.

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.

Effet cardiovasculaire

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, telles que rash, angioedème, et réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec erenumab depuis sa commercialisation. Ces réactions peuvent survenir en quelques minutes, bien que certaines peuvent apparaitre plus d'une semaine après le traitement. Dans ce contexte, les patients doivent être avertis des symptômes associés aux réactions d'hypersensibilité. Si une réaction d'hypersensibilité grave ou sévère survient, un traitement approprié doit être initié et le traitement par erenumab doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Constipation

La constipation est un effet indésirable fréquent d'erenumab, habituellement d'intensité légère à modérée. Dans la majorité des cas, la survenue de constipation a été rapportée après la première dose d'erenumab ; toutefois chez certains patients la survenue de constipation est arrivée plus tard au cours du traitement. Dans la majorité des cas la constipation a disparu dans les trois mois. Après commercialisation, des cas de constipation avec complications sévères ont été rapportés avec erenumab. Dans certains de ces cas, une hospitalisation a été nécessaire, dont certains ont nécessité une intervention chirurgicale. Des antécédents de constipation ou l'utilisation concommittante de médicaments associés à une diminution de la motilité gastro-intestinale peuvent augmenter le risque de survenue de constipation sévère et le risque de complications associées à la constipation. Les patients doivent être avertis du risque de constipation et informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de constipation persistante ou qui s'aggrave. Les patients doivent immédiatement consulter un médecin en cas de constipation sévère. La constipation doit être prise en charge rapidement selon les recommandations cliniques. En cas de constipation sévère, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Teneur en sodium

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

Teneur en polysorbate 80

Ce médicament contient 0,1 mg de polysorbate 80 dans chaque ml équivalent à 0,004 mg/kg.

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

Aucun effet sur l'exposition des médicaments co-administrés n'est attendu du fait des voies métaboliques des anticorps monoclonaux. Aucune interaction avec des contraceptifs oraux (éthinylestradiol/norgestimate) ou le sumatriptan n'a été observée dans les études chez des volontaires sains.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Aimovig 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 de ne pas utiliser Aimovig pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'erenumab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel pendant les premiers jours après la naissance, suivi ultérieurement d'une diminution rapide des concentrations. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu durant cette courte période. Ensuite, l'utilisation d'Aimovig pendant l'allaitement peut être envisagée seulement en cas de besoin clinique.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'impact sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

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

Aimovig 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 2 600 patients-années) ont été traités avec Aimovig dans les études déposées lors de l'enregistrement. Parmi ceux-ci, plus de 1 300 patients ont été exposés pendant au moins 12 mois et 218 patients ont été exposés pendant 5 ans. Le profil de sécurité global d'Aimovig est resté inchangé au cours des 5 ans de traitement à long terme en ouvert.

Les effets indésirables rapportés pour 70 mg et 140 mg étaient des réactions au site d'injection (5,6 %/4,5 %), une constipation (1,3 %/3,2 %), des spasmes musculaires (0,1 %/2,0 %) et un prurit (0,7 %/1,8 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables.

Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 1 liste tous les effets indésirables survenus chez les patients traités par Aimovig pendant les périodes des études contrôlées versus placebo de 12 semaines, ainsi qu'après sa commercialisation. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les Effets Indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité[a] incluant anaphylaxie, angioedème, rash, gonflement/œdème et urticaire	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation	Fréquent
	Lésions buccales[b]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit[c]	Fréquent
	Alopécie Rash[d]	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection[a]	Fréquent

a Voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »
b Les lésions buccales incluent les termes préférentiels de stomatite, ulcération buccale, bulle buccale.
c Le prurit inclut les termes préférentiels de prurit généralisé, prurit et éruption prurigineuse.
d Le rash inclut les termes préférentiels de rash papuleux, rash avec exfoliation, rash érythémateux, urticaire, bulle.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection
Dans les études, pendant la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines, les réactions au site d'injection étaient légères et pour la plupart transitoires. Il y a eu un cas d'arrêt dû à des éruptions au site d'injection chez un patient recevant la dose de 70 mg. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient des douleurs localisées, des érythèmes et des prurits. La douleur au site d'injection disparaissait généralement dans l'heure suivant l'administration.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité
Durant la phase contrôlée des études versus placebo d'une durée de 12 semaines, des cas non graves d'éruption, de prurit et de gonflement/œdème ont été observés, qui dans la majorité des cas, étaient légers et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Depuis la commercialisation, des cas d'anaphylaxie et d'angioedème ont été observés.

Immunogénicité
Pendant la phase de traitement en double aveugle des études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-erenumab était de 6,3 % (56/884) parmi les patients recevant une dose de 70 mg d'erenumab (dont 3 ont présenté une activité neutralisante *in vitro*) et de 2,6 % (13/504) parmi les patients recevant une dose de 140 mg d'erenumab (aucun de ces patients n'a présenté une activité neutralisante *in vitro*). Dans une étude en ouvert d'une durée maximale de 256 semaines de traitement, l'incidence du développement d'anticorps anti-erenumab était de 11,0% (25/225) chez les patients n'ayant reçu que 70 mg ou 140 mg d'Aimovig tout au long de l'étude (dont 2 avaient une activité neutralisante *in vitro*). Le développement d'anticorps anti-erenumab n'a pas eu d'impact sur l'efficacité ou la sécurité d'emploi d'erenumab.

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:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques.

Des doses allant jusqu'à 280 mg ont été administrées par voie sous-cutanée dans les études cliniques, sans signe de toxicité dose-limitante.

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et des mesures de soutien seront utilisées selon les besoins.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, médicaments antimigraineux, code ATC : N02CD01

Mécanisme d'action

L'erenumab est un anticorps monoclonal humain qui se fixe au récepteur du Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). Le récepteur du CGRP se trouve dans des sites impliqués dans la physiopathologie de la migraine, tels que le ganglion trigéminal. L'erenumab se lie de manière compétitive et spécifique au CGRP, inhibe sa fonction au niveau du récepteur du CGRP et n'a pas d'activité significative sur les autres récepteurs de la famille des calcitonines.

Le CGRP est un neuropeptide qui module le signal nociceptif et un vasodilatateur qui a été associé à la physiopathologie de la migraine. À la différence des autres neuropeptides, il a été montré que les taux de CGRP augmentent significativement durant la crise de migraine et reviennent à la normale avec le soulagement des céphalées. La perfusion intraveineuse de CGRP induit des céphalées de type migraine chez les patients.

L'inhibition des effets du CGRP pourrait théoriquement atténuer la vasodilatation compensatrice en cas d'ischémie. Une étude a évalué l'effet d'une dose unique de 140 mg d'Aimovig par voie intraveineuse chez des patients présentant un angor stable lors d'un test d'effort contrôlé. La durée de l'effort est similaire par rapport au placebo et Aimovig n'a pas aggravé l'ischémie myocardique chez ces patients.

Efficacité et sécurité cliniques

Erenumab a été évalué dans la prophylaxie de la migraine dans deux études pivots dans la migraine chronique et épisodique. Dans les deux études, les patients inclus souffraient de migraines (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 (> 65 ans), les patients avec un abus d'opiacés dans l'étude dans la migraine chronique, et également les patients ayant présenté un infarctus du myocarde, un AVC, un accident ischémique transitoire, un angor instable préexistants, ayant subi un pontage coronarien ou d'autres procédures de revascularisation dans les 12 mois précédents la sélection ont été exclus. Les patients ayant une hypertension mal contrôlée ou un IMC >40 ont été exclus de l'Etude 1.

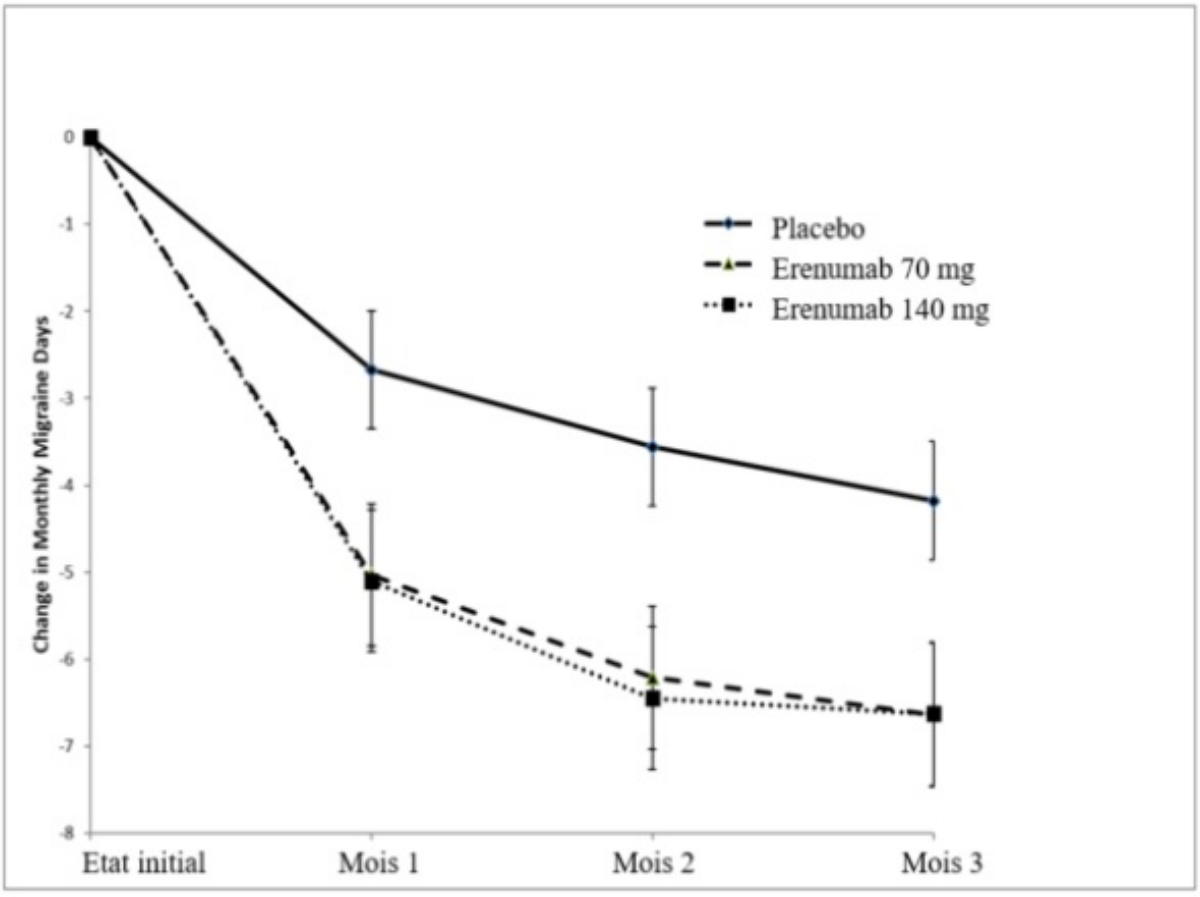
Migraine chronique
Étude 1
L'erenumab a été évalué en monothérapie dans la prophylaxie de la migraine chronique dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, sur 12 semaines, contrôlée versus placebo, chez des patients souffrant de migraine avec ou sans aura (≥ 15 jours de céphalées par mois avec ≥ 8 jours de migraine par mois).

667 patients ont été randomisés avec un ratio 3/2/2 pour recevoir le placebo (n = 286) ou 70 mg (n = 191) ou 140 mg (n = 190) d'erenumab, stratifiés en fonction de la présence d'un abus médicamenteux (présent chez 41 % de la totalité des patients). Pendant l'étude, les patients étaient autorisés à prendre un traitement de secours pour leur crise de migraine.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude. L'âge médian des patients était de 43 ans, 83 % étaient des femmes et 94 % étaient caucasiens. La fréquence moyenne des migraines à l'inclusion était d'environ 18 jours de migraine par mois. D'une manière générale, 68 % étaient en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques antérieurs en raison d'un manque d'efficacité ou d'une mauvaise tolérance et 49 % étaient en échec d'au moins deux traitements prophylactiques antérieurs en raison d'un manque d'efficacité ou d'une mauvaise tolérance. Un total de 366 (96 %) patients dans les bras erenumab et de 265 (93 %) patients dans le bras placebo ont terminé l'étude (c'est-à-dire que l'évaluation à la Semaine 12 a été réalisée).

La réduction du nombre moyen de jours de migraine par mois par rapport au placebo a été observée dans une analyse mensuelle dès le Mois 1 et dans une analyse hebdomadaire de suivi ; l'apparition de l'effet d'erenumab a été observée dès la première semaine d'administration.

Figure 1 Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'inclusion en fonction du temps dans l'Etude 1 (y compris critère d'évaluation principal au Mois 3)



Change in Monthly Migraine Days = Variation du nombre de Jours de Migraine par Mois

Table 2 Variation par rapport à l'inclusion de l'efficacité et des résultats rapportés par les patients à la Semaine 12 dans l'Etude 1

	Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 187)	Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 188)	Placebo (n = 281)	Différence de traitement (IC à 95%)	Valeur de p
Résultats d'efficacité					
JMM Variation moyenne (IC à 95 %) Etat initial (ET)	-6,6 (-7,5; -5,8) 17,8 (4,7)	-6,6 (-7,5; -5,8) 17,9 (4,4)	-4,2 (-4,9; -3,5) 18,2 (4,7)	Tout deux -2,5 (-3,5; -1,4)	Tout deux <0,001
Répondeurs ≥ 50 % JMM Pourcentage [%]	41,2%	39,9%	23,5%	n/a	Tout deux <0,001[a,d]
Répondeurs ≥ 75 % JMM Pourcentage [%]	20,9%	17,0%	7,8%	n/a	n/a[b]
Jour de traitement spécifique de la crise de migraine par mois Variation moyenne (IC à 95 %)	-4,1 (-4,7 ; -3,6)	-3,5 (-4,0 ; -2,9)	-1,6 (-2,1 ; -1,1)	70 mg : -1,9 (-2,6 ; -1,1) 140 mg : -2,6 (-3,3 ; -1,8)	Tout deux <0,001[a]
Etat initial (ET)	9,7 (7,0)	8,8 (7,2)	9,5 (7,6)		
Mesures des résultats rapportés par les patients					
HIT-6 Variation moyenne[c] (IC à 95 %)	-5,6 (-6,5 ; -4,6)	-5.6 (-6,5 ; -4,6)	-3,1 (-3,9 ; -2,3)	70 mg : -2,5 (-3,7 ; -1,2) 140 mg : -2,5 (-3,7 ; -1,2)	n/a[b]
MIDAS total Variation moyenne[c] (IC à 95 %)	-19,8 (-25,6 ; -14,0)	-19,4 (-25,2 ; -13,6)	-7,5 (-12,4 ; -2,7)	70 mg : -11,9 (-19,3 ; -4,4) 140 mg : -12,2 (-19,7 ; -4,8)	n/a[b]

IC = intervalle de confiance ; JMM = jours de migraine par mois ; HIT-6 = Headache Impact Test ; MIDAS = Migraine Disability Assessment ; n/a = non applicable.

[a] Pour les critères d'évaluation secondaires, toutes les valeurs de p sont fournies comme des valeurs de p non ajustées et sont statistiquement significatives après ajustement pour comparaisons multiples.

[b] Pour les critères d'évaluation exploratoires, aucune valeur de p n'a été présentée.

[c] Pour HIT-6 : la variation et la réduction par rapport à l'inclusion ont été évaluées au cours des 4 dernières semaines de la phase de traitement en double aveugle. Pour MIDAS : la variation et la réduction par rapport à l'inclusion ont été évaluées sur 12 semaines. Pour la collecte des données, une période de rappel de 3 mois a été utilisée.

[d] La valeur de p a été calculée sur la base des odds ratio.

Chez les patients en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques, la différence de traitement sur la réduction du nombre de jours de migraine par mois (JMM) observée entre l'erenumab 140 mg et le placebo était de -3,3 jours (IC à 95 % : -4,6 ; -2,1) et entre l'erenumab 70 mg et le placebo de -2,5 jours (IC à 95 % : -3,8 ; -1,2). Chez les patients en échec de deux ou plusieurs traitements prophylactiques, la différence de traitement était de -4,3 jours (IC à 95 % : -5,8 ; -2,8) entre l'erenumab 140 mg et le placebo et de -2,7 jours (IC à 95 % : -4,2 ; -1,2) entre l'erenumab 70 mg et le placebo. Dans les groupes traités par l'erenumab, la proportion de sujets ayant obtenu une réduction des JMM d'au moins 50 % était plus importante chez les patients en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques que dans le groupe placebo (40,8 % pour le 140 mg, 34,7 % pour le 70 mg versus 17,3 % pour le placebo), avec un odds ratio de 3,3 (IC à 95 % : 2,0 ; 5,5) pour le 140 mg et de 2,6 (IC à 95 % : 1,6 ; 4,5) pour le 70 mg. Chez les patients en échec de deux ou plusieurs traitements prophylactiques, la proportion était de 41,3 % pour le 140 mg et 35,6 % pour le 70 mg versus 14,2 % pour le placebo avec un odds ratio respectivement de 4,2 (IC à 95 % : 2,2 ; 7,9) et de 3,5 (IC à 95 % : 1,8 ; 6,6).

Un abus médicamenteux été observé chez approximativement 41 % des patients de l'étude . La différence de traitement observée entre l'erenumab 140 mg et le placebo et entre l'erenumab 70 mg et le placebo sur la réduction des JMM chez ces patients était de -3,1 jours (IC à 95 % : -4,8 ; -1,4) dans les deux cas et de -2,8 (IC à 95 % : -4,2 ; -1,4) pour le 140 mg et de -3,3 (IC à 95 % : -4,7 ; -1,9) pour le 70 mg sur la réduction du nombre de jours de prise de médicaments spécifiques dans le traitement de crise de la migraine. Dans le groupe traité par l'erenumab, la proportion de patients ayant obtenu une réduction des JMM d'au moins 50 % était plus importante que dans le groupe placebo (34,6 % pour le 140 mg ; 36,4% pour le 70 mg versus 17,7 % pour le placebo), avec un odds ratio respectivement de 2,5 (IC à 95 % : 1,3 ; 4,9) et de 2,7 (IC à 95 % : 1,4 ; 5,2).

L'efficacité était maintenue jusqu'à 1 an dans la phase d'extension en ouvert de l'Etude 1 dans laquelle les patients ont reçu 70 mg et/ou 140 mg d'erenumab. 74,1 % des patients ont terminé l'extension de 52 semaines. Avec les 2 doses poolées, une réduction de -9,3 JMM a été observée après 52 semaines par rapport à l'inclusion de l'étude principale. 59 % des patients ayant terminé l'étude ont atteint une réponse à 50 % dans le dernier mois de l'étude.

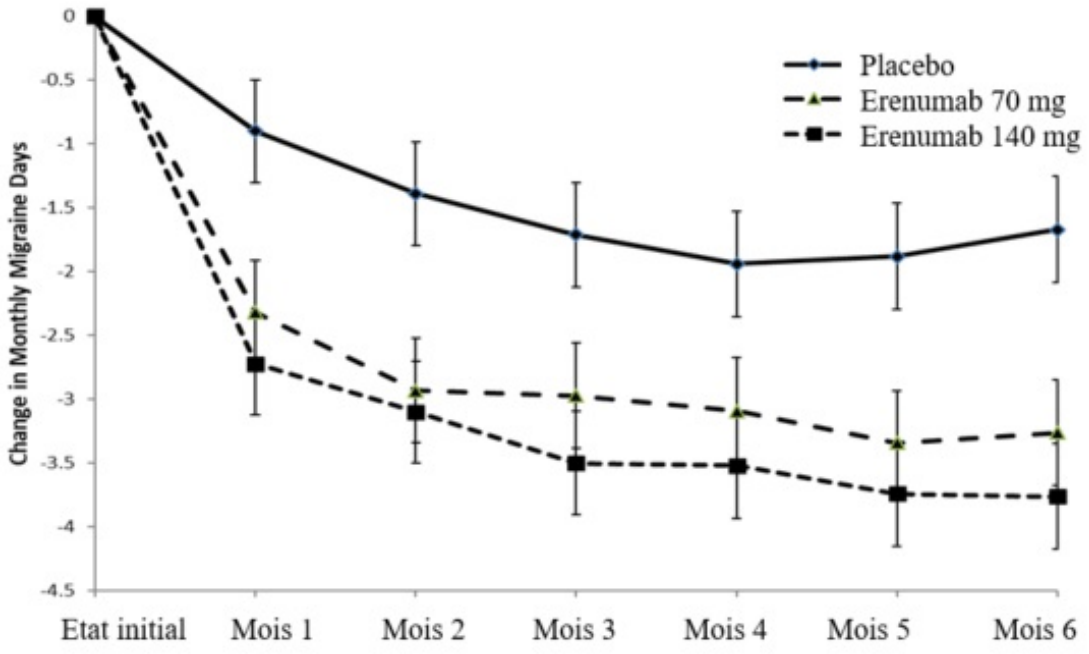
Migraine épisodique
Étude 2
L'erenumab a été évalué dans la prophylaxie de la migraine épisodique dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, sur 24 semaines, contrôlée versus placebo, menée chez des patients souffrant de migraine avec ou sans aura (4 à 14 jours de migraine par mois).

955 patients ont été randomisés avec un ratio de 1/1/1 pour recevoir 140 mg (n = 319) ou 70 mg (n = 317) d'erenumab ou le placebo (n = 319). Pendant l'étude, les patients étaient autorisés à utiliser un traitement de secours pour leur crise de migraine.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude. L'âge médian des patients était de 42 ans, 85 % étaient des femmes et 89 % étaient caucasiens. La fréquence moyenne des migraines à l'inclusion était d'environ 8 jours de migraine par mois. Dans l'ensemble, 39 % étaient en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques antérieurs en raison d'un manque d'efficacité ou d'une mauvaise tolérance. Un total de 294 patients (92 %) pour le bras 140 mg, 287 patients (91 %) pour le bras 70 mg et 284 patients (89 %) pour le bras placebo ont terminé la phase de traitement en double aveugle.

Les patients traités par l'erenumab ont présenté une réduction de la fréquence des jours de migraine statistiquement significative et cliniquement pertinente entre l'inclusion et les Mois 4 à 6 (Figure 2) comparativement aux patients recevant un placebo. Des différences par rapport au placebo ont été observées dès le Mois 1.

Figure 2 Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'inclusion en fonction du temps dans l'Etude 2 (y compris critère d'évaluation principal aux Mois 4, 5 et 6)



Change in Monthly Migraine Days = Variation du nombre de Jours de Migraine par Mois

Table 3 Variation par rapport à l'inclusion de l'efficacité et des résultats rapportés par les patients aux Semaines 13 à 24 dans l'Etude 2

	Aimovig (erenumab)140 mg (n = 318)	Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 312)	Placebo (n = 316)	Différence de traitement (IC à 95 %)	Valeur de p
Résultats d'efficacité					
JMM Variation moyenne (IC à 95 %) Etat initial (ET)	-3,7 (-4,0, -3,3) 8,3 (2,5)	-3,2 (-3,6, -2,9) 8,3 (2,5)	-1,8 (-2,2, -1,5) 8,2 (2,5)	70 mg : -1,4 (-1,9; -0,9) 140 mg : -1,9 (-2,3, -1,4)	Tout deux <0.001[a]
Répondeurs ≥ 50 % JMM Pourcentage [%]	50,0%	43,3%	26,6%	n/a	Tout deux <0,001[a,d]
Répondeurs ≥ 75 % JMM Pourcentage [%]	22,0%	20,8%	7,9%	n/a	n/a[b]
Jours de traitement spécifique de la crise de migraine par mois Variation moyenne (IC à 95 %) Etat initial (ET)	-1,6 (-1,8 ; -1,4) 3,4 (3,5)	-1.1 (-1,3 ; -0,9) 3,2 (3,4)	-0,2 (-0,4 ; 0,0) 3,4 (3,4)	70 mg : -0,9(-1.2; -0,6) 140 mg : -1,4 (-1,7; -1,1)	Tout deux <0,001[a]
Mesures des résultats rapportés par les patients					
HIT-6 Variation moyenne[c] (IC à 95 %)	-6,9 (-7,6 ; -6,3)	-6,7 (-7,4 ; -6,0)	-4,6 (-5,3 ; -4,0)	70 mg : -2,1 (-3,0 ; -1,1) 140 mg : -2,3 (-3,2 ; -1,3)	n/a[b]
MIDAS (modifié) total Variation moyenne[c] (IC à 95 %)	-7,5 (-8,3; -6,6)	-6,7 (-7,6; -5,9)	-4,6 (-5,5; -3,8)	DT 70 mg: -2,1 (-3,3; -0,9) 140 mg: -2,8 (-4,0; -1,7)	n/a[b]

IC = intervalle de confiance ; JMM = jours de migraine par mois ; HIT-6 = Headache Impact Test ; MIDAS = Migraine Disability Assessment; n/a = non applicable.

[a] Pour les critères d'évaluation secondaires, toutes les valeurs de p sont fournies comme des valeurs de p non ajustées et sont statistiquement significatives après ajustement pour comparaisons multiples.

[b] Pour les critères d'évaluation exploratoires, aucune valeur de p n'a été présentée.

[c] Pour HIT-6 : La variation et la réduction par rapport à l'inclusion ont été évaluées au cours des 4 dernières semaines de la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines. Pour MIDAS : La variation et la réduction par rapport à l'inclusion ont été évaluées sur 24 semaines. Pour la collecte des données, une période de rappel de 1 mois a été utilisée.

[d] La valeur de p a été calculée sur la base des odds ratio.

Chez les patients en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques, la différence de traitement sur la réduction des JMM observée entre l'erenumab 140 mg et le placebo était de -2,5 (IC à 95 % : -3,4 ; -1,7) et entre l'erenumab 70 mg et le placebo de -2,0 (IC à 95 % : -2,8 ; -1,2). La proportion de sujets traités par l'erenumab ayant obtenu une réduction des JMM d'au moins 50 % était plus importante que dans le groupe placebo (39,7 % pour le 140 mg et 38,6 % pour le 70 mg, avec un odds ratio respectivement de 3,1 [IC à 95 % : 1,7 ; 5,5] et de 2,9 [IC à 95 % : 1,6 ; 5,3]).

L'efficacité était maintenue jusqu'à 1 an dans la partie de la re-randomisation active de l'Etude 2. Les patients étaient re-randomisés dans la phase de traitement actif (PTA) à 70 mg ou 140 mg d'erenumab. 79,8 % ont terminé la totalité de l'étude de 52 semaines. La réduction des nombres de jours de migraine par mois entre l'inclusion et la Semaine 52 était de -4,22 dans le groupe PTA 70 mg et de -4,64 jours dans le groupe PTA 140 mg. A la Semaine 52, la proportion de sujets ayant atteint une réduction des JMM ≥50 % depuis l'inclusion était de 61,0 % dans le groupe PTA 70 mg et de 64,9 % dans le groupe PTA 140 mg.

Etude de suivi à long terme
A la suite d'une étude contrôlée versus placebo, 383 patients ont poursuivi par une phase de traitement en ouvert pendant 5 ans recevant initialement 70 mg d'erenumab (exposition médiane : 2,0 ans), dont 250 patients ont augmenté leur dose à 140 mg (exposition médiane : 2,7 ans). 214 patients ont terminé la phase de traitement en ouvert de 5 ans. Sur les 383 patients, 168 (43,9%) ont arrêté le traitement ; les principales raisons étant la demande du patient (84 patients ; 21,9%), les évènements indésirables (19 patients ; 5,0%), les perdus de vue (14 patients ; 3,7%) et le manque d'efficacité (12 patients ; 3,1%). Les résultats indiquent que l'efficacité a été maintenue jusqu'à 5 ans dans la phase de traitement en ouvert de l'étude.

Etude 3 : Etude chez des patients précédemment en échec ou non éligibles à 2 à 4 traitements prophylactiques de la migraine
246 patients adultes atteints de migraines épisodiques ont été randomisés avec un ratio de 1/1 pour recevoir 140 mg d'erenumab (n = 121) ou le placebo (n = 125) pendant 12 semaines. Trois patients (erenumab : 2, placebo : 1) ont été exclus de l'analyse principale pour ne pas avoir reçu le traitement de l'étude. Pendant les 4 dernières semaines de traitement en double-aveugle, 30,3 % (36/119) des patients du groupe erenumab ont atteint une réduction des JMM d'au moins 50 % depuis l'inclusion versus13,7 % (17/124) dans le groupe placebo (p =0,002).

Etude 4 : Etude d'évaluation de la tolérance (critère d'évaluation principal) et de l'efficacité versus topiramate
777 patients adultes avec une migraine épisodique ou chronique ont été randomisés avec un ratio 1/1 pour recevoir de l'erenumab (70 mg ou 140 mg, n = 389) ou du topiramate 50 à 100 mg (n = 388) pendant 24 semaines (phase de traitement en double-aveugle). Les données de sécurité et d'efficacité ont été colligées pour les patients recevant de l'erenumab aux doses 70 mg et 140 mg, et comparées à celles des patients recevant du topiramate.

L'erenumab a démontré une tolérance supérieure versus topiramate basée sur le taux d'arrêt de traitement lié aux évènements indésirables (erenumab : 10,5%, topiramate : 38,9% ; p <0,001; critère d'évaluation principal). De plus, 55,4% des patients du groupe erenumab ont atteint une réduction d'au moins 50% des JMM depuis l'inclusion pendant les 3 derniers mois de l'étude, versus 31,2% dans le groupe topiramate (p <0,001).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'erenumab présente une cinétique non linéaire résultant du lien au récepteur CGRP-R. Cependant, aux doses thérapeutiques efficaces, la pharmacocinétique de l'erenumab après administration sous-cutanée toutes les 4 semaines est essentiellement linéaire en raison de la saturation de la liaison au CGRP-R. L'administration sous-cutanée d'une dose mensuelle de 140 mg et d'une dose mensuelle de 70 mg chez des volontaires sains a conduit à une C_{max} moyenne (écart type [ET]) respectivement de 15,8 (4,8) µg/ml et de 6,1 (2,1) µg/ml et une ASC_{last} moyenne (ET) respectivement de 505 (139) jour*µg/ml et de 159 (58) jour*µg/ml.

Un facteur d'accumulation inférieur à 2 a été observé pour les concentrations sériques après des doses de 140 mg administrées par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et les concentrations sériques approchaient de l'état d'équilibre environ 12 semaines après l'administration.

Absorption

Après une dose sous-cutanée unique de 140 mg ou de 70 mg d'erenumab administrée à des adultes sains, les concentrations médianes sériques au pic étaient atteintes en 4 à 6 jours et la biodisponibilité absolue estimée était de 82 %.

Distribution

Après une dose intraveineuse unique de 140 mg, le volume de distribution moyen (ET) au cours de la phase terminale (Vz) était estimé à 3,86 (0,77) l.

Biotransformation / Elimination

Deux phases d'élimination ont été observées pour l'erenumab. Aux faibles concentrations, l'élimination se fait essentiellement par liaison saturable à la cible (CGRP-R), tandis qu'aux concentrations plus élevées, l'erenumab est largement éliminé via une voie protéolytique non spécifique. Tout au long de la période d'administration, l'erenumab est principalement éliminé via une voie protéolytique non spécifique avec une demi-vie effective de 28 jours.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) n'ont pas été étudiés. L'analyse pharmacocinétique de population des données intégrées fournies par les études cliniques sur Aimovig n'a pas révélé de différence de pharmacocinétique de l'erenumab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée comparativement à ceux ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'erenumab, en tant qu'anticorps monoclonal humain, n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et la clairance hépatique n'est pas une voie de clairance majeure pour l'erenumab (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'erenumab. L'erenumab n'est pas pharmacologiquement actif chez les rongeurs. Il possède une activité biologique chez les singes cynomolgus, mais cette espèce n'est pas un modèle approprié pour l'évaluation du risque de développement de tumeurs. Le potentiel mutagène de l'erenumab n'a pas été évalué ; toutefois, il est peu probable que les anticorps monoclonaux modifient l'ADN ou les chromosomes.

Dans les études de toxicité à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets toxiques chez des singes sexuellement matures ayant reçu jusqu'à 150 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant une durée allant jusqu'à 6 mois, à des expositions systémiques jusqu'à 123 fois et 246 fois plus élevées que la dose clinique de 140 mg et de 70 mg respectivement, toutes les 4 semaines, sur la base de l'ASC sérique. Il n'a pas non plus été observé d'effets toxiques sur les marqueurs de la fertilité (modifications anatomopathologiques ou histopathologiques dans les organes reproducteurs) dans ces études.

Dans une étude sur la reproduction chez des singes cynomolgus, il n'a pas été observé d'effets sur la grossesse, le développement embryo-fœtal ou le développement post-natal (jusqu'à l'âge de 6 mois) lorsque l'erenumab était administré tout au long de la grossesse à des niveaux d'exposition approximativement 17 fois et 34 fois supérieurs à ceux atteints chez des patients recevant l'erenumab 140 mg et 70 mg respectivement, toutes les 4 semaines, sur la base de l'ASC. Des concentrations sériques mesurables d'erenumab ont été observées chez les singes à la naissance, ce qui confirme que l'erenumab, comme les autres anticorps de type IgG, traverse la barrière placentaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide acétique glacial
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

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Seringue préremplie

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après avoir été sorti du réfrigérateur, Aimovig doit être utilisé dans les 7 jours lorsqu'il est conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) ou jeté.
S'il est conservé à une température supérieure ou sur une période plus longue il doit être jeté.

Stylo prérempli

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après avoir été sorti du réfrigérateur, Aimovig doit être utilisé dans les 7 jours lorsqu'il est conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) ou jeté.
S'il est conservé à une température supérieure ou sur une période plus longue il doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

Aimovig se présente sous la forme d'une seringue préremplie (1 ml, verre de Type 1) avec une aiguille en acier inoxydable protégée par un capuchon.

Aimovig est disponible en conditionnements de 1 seringue préremplie.

Stylo prérempli

Aimovig se présente sous la forme d'un stylo prérempli (1 ml, verre de Type 1) avec une aiguille en acier inoxydable protégée par un capuchon.

Aimovig est disponible en conditionnements de 1 stylo prérempli et en conditionnements multiples contenant 3 (3x1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement. La solution ne doit pas être injectée si elle est trouble, jaune, ou elle contient des flocons ou particules.

Seringue préremplie

Afin d'éviter tout inconfort au site d'injection, la/les seringue(s) préremplie(s) doit/doivent être laissée(s) à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant au moins 30 minutes avant l'injection. Elle(s) doit/doivent également être conservée(s) à l'abri de la lumière directe du soleil. La totalité du contenu de la/des seringue(s) préremplie(s) doit être injectée. La/les seringue(s) ne doit/doivent pas être chauffée(s) en utilisant une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes et elle(s) ne doit/doivent pas être agitée(s).

Stylo prérempli

Afin d'éviter tout inconfort au site d'injection, le/les stylo(s) prérempli(s) doit/doivent être laissé(s) à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant au moins 30 minutes avant l'injection. Il(s) doit/doivent également être conservé(s) à l'abri de la lumière directe du soleil. La totalité du contenu du/des stylo(s) prérempli(s) doit être injectée. Le(s) stylo(s) ne doit/doivent pas être chauffé(s) en utilisant une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes et il(s) ne doit/doivent pas être agité(s).

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/18/1293/001-006

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

Date de première autorisation : 26 juillet 2018
Date du dernier renouvellement : 20 février 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01.12.2025

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