

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emgality 120 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 120 mg galcanezumab in 1 ml.

Galcanezumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Emgality is geïndiceerd voor de profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 dagen per maand migraine hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnostiek en behandeling van migraine.

Dosering

De aanbevolen dosis is 120 mg galcanezumab, eenmaal per maand subcutaan geïnjecteerd, met als eerste dosis een oplaaddosis van 240 mg.

Patiënten moeten de instructie krijgen om een overgeslagen dosis zo snel mogelijk te injecteren en dan verder te gaan met toediening eenmaal per maand.

Binnen drie maanden na de start moet het nut van de behandeling worden beoordeeld. De beslissing om de behandeling daarna voort te zetten vindt plaats op individuele basis. Het wordt aanbevolen om de noodzaak van de behandeling regelmatig te evalueren.

Ouderen (>65 jaar)

Galcanezumab is niet onderzocht bij oudere patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig, omdat de farmacokinetiek van galcanezumab niet beïnvloed wordt door leeftijd.

Nierfunctiestoornis/ leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis. (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van galcanezumab bij kinderen van 6 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevant gebruik van galcanezumab bij kinderen jonger dan 6 jaar oud voor de preventie van migraine.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

Een patiënt kan galcanezumab zelf injecteren door de gebruiksaanwijzing op te volgen. Galcanezumab is bedoeld voor subcutane toediening in de buik, dij, achterkant van de bovenarm of in het gluteale gebied. Als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg vaststelt dat zelfinjectie van toepassing is, kunnen patiënten na instructies galcanezumab zelf injecteren. In de bijsluiter staan uitgebreide instructies voor toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk genoteerd worden.

Cardiovasculair risico

Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen waren uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten.

Ernstige overgevoeligheid

Ernstige overgevoeligheidsreacties inclusief gevallen van anafylaxie, angio-oedeem en urticaria zijn gemeld. Als er een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de toediening van galcanezumab direct worden gestaakt en passende therapie worden ingesteld.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 120 mg, dat wil zeggen dat het in essentie “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd. Op basis van de kenmerken van galcanezumab worden geen farmacokinetische geneesmiddelinteracties verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van galcanezumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten betreffende reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Van humaan immunoglobuline (IgG) is bekend dat het de placentabarrière passeert. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van galcanezumab tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of galcanezumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humaan IgG is bekend dat het gedurende de eerste dagen na de geboorte in de moedermelk wordt uitgescheiden, waarna de concentraties snel afnemen tot lage concentraties; als gevolg hiervan kan tijdens deze korte periode een risico bij pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Na deze periode kan het gebruik van galcanezumab bij borstvoeding alleen overwogen worden als dat klinisch noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid

Het effect van galcanezumab op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. De resultaten van vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Galcanezumab kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van galcanezumab kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken naar profylaxe bij migraine zijn meer dan 2500 patiënten aan galcanezumab blootgesteld. Tijdens de dubbelblinde fase van de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken zijn meer dan 1400 patiënten aan galcanezumab blootgesteld. 279 patiënten werden gedurende 12 maanden blootgesteld.

De gerapporteerde bijwerkingen voor de injecties van 120 en 240 mg in de klinische onderzoeken bij migraine waren pijn op de injectieplaats (10,1%/11,6%), injectieplaatsreacties (9,9%/14,5%), duizeligheid (0,7%/1,2%), obstipatie (1,0%/1,5%), pruritus (0,7%/1,2%) en urticaria (0,3%/0,1%). De meeste reacties waren licht of matig van ernst. Minder dan 2,5% van de patiënten in deze onderzoeken staakten de behandeling vanwege bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1. Lijst van bijwerkingen in klinisch onderzoek en postmarketingrapportages

Geschatte frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie, angio-oedeem
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Maagdarmstelselaandoeningen		Constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, huiduitslag	Urticaria	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats, Reacties op de injectieplaats ^a			

^a De meest gemelde termen ($\geq 1\%$) waren: Reactie op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, blauwe plek op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pijn of reacties op de injectieplaats

De meeste gevallen die te maken hadden met reacties op de injectieplaats waren licht tot matig van aard; minder dan 0,5% van de patiënten die in de fase 3-onderzoeken aan galcanezumab werden blootgesteld stopte met de behandeling vanwege een reactie op de injectieplaats. De meerderheid van de reacties op de injectieplaats werden binnen 1 dag gemeld en verdwenen gemiddeld binnen 5 dagen. Bij 86% van de patiënten die pijn op de injectieplaats meldden, trad deze bijwerking binnen een uur na de injectie op en verdween gemiddeld na 1 dag. Bij één procent van de patiënten die tijdens de fase 3-onderzoeken aan galcanezumab werden blootgesteld was sprake van ernstige pijn op de injectieplaats.

Urticaria

Hoewel urticaria soms voorkomt, zijn er ernstige gevallen van urticaria gemeld in de klinische onderzoeken met galcanezumab.

Immunogeniteit

In de klinische onderzoeken was de incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies* – ADA's) tijdens de dubbelblinde behandelingsfase 4,8% bij patiënten die eenmaal per maand galcanezumab ontvingen (op één persoon na hadden ze allen *in vitro* neutraliseerbare activiteit). Na 12 maanden behandeling ontwikkelde tot 12,5% van de met galcanezumab behandelde patiënten ADA's; de meeste daarvan hadden een lage titer en testten positief voor neutraliserende activiteit *in vitro*. De aanwezigheid van ADA's had echter geen invloed op de farmacokinetiek, effectiviteit of veiligheid van galcanezumab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, [website ww.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Doses tot 600 mg zijn bij mensen subcutaan toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt aangeraden de patiënt te monitoren op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en dient er onmiddellijk een passende symptomatische behandeling in gang te worden gezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, calcitonine-gen gerelateerd peptide (CGRP)-antagonist, ATC-code: N02CD02.

Werkingsmechanisme

Galcanezumab is een gehumaniseerd IgG4-monoklonaal antilichaam dat zich aan een met het calcitonine-gen gerelateerd peptide (CGRP) bindt, waarmee het de biologische activiteit van CGRP voorkomt. Verhoogde bloedspiegels van CGRP zijn in verband gebracht met migraineaanvallen. Galcanezumab bindt met hoge affiniteit ($K_D = 31$ pM) en hoge specificiteit (>10.000-voudig t.o.v. verwante peptiden adrenomedulline, amyline, calcitonine en intermedine) aan CGRP.

Klinische effectiviteit en veiligheid

De effectiviteit en veiligheid van galcanezumab is in 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken bij volwassen patiënten onderzocht (N=2886). Aan de 2 episodische migraineonderzoeken (EVOLVE-1 en EVOLVE-2) namen patiënten deel die voldeden aan de criteria van de *International Classification of Headache Disorders (ICHD)* voor een diagnose migraine met of zonder aura met 4-14 dagen aan migraine gerelateerde hoofdpijn per maand. Aan de studie bij chronische migraine (REGAIN) namen patiënten deel die aan de ICHD-criteria voor chronische migraine voldeden met ≥ 15 hoofdpijndagen per maand, waarvan minstens 8 dagen kenmerken van migraine hadden.

Patiënten met recente acute cardiovasculaire voorvallen (waaronder hartinfarct, instabiele angina, CABG, beroerte, diepe veneuze trombose) en/of mensen met een hoog risico op cardiovasculaire voorvallen werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken met galcanezumab. Patiënten ouder dan 65 jaar werden ook uitgesloten.

Patiënten kregen placebo, galcanezumab 120 mg/maand (met een eerste oplaaddosis van 240 mg in de eerste maand) of galcanezumab 240 mg/maand en mochten medicatie voor de acute behandeling van migraine gebruiken. In de 3 onderzoeken waren de patiënten overwegend vrouw (> 83%) met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar en een gemiddelde voorgeschiedenis met migraine van 20 tot 21 jaar. Ongeveer een derde van de patiënten in de onderzoeken reageerde eerder ontoereikend op ten minste 1 therapie voor migraineprofylaxe vanwege gebrek aan werkzaamheid en ongeveer 16% van de patiënten over de onderzoeken reageerde ten minste twee keer ontoereikend op een profylactische behandeling vanwege gebrek aan werkzaamheid.

In alle 3 de onderzoeken was de algehele gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangssituatie in het aantal aan migraine gerelateerde hoofdpijndagen (MHD) per maand de primaire parameter voor werkzaamheid. Het responspercentage is het gemiddelde percentage patiënten dat een gedefinieerde drempel voor verlaging van het aantal MHD per maand ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ en 100%) bereikte gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode. De impact van migraine op het functioneren werd beoordeeld aan de hand van de *Role Function-Restrictive domain* van de *Migrain-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)* versie 2.1 en aan de hand van de *Migraine Disability Assessment (MIDAS)* - vragenlijst. Met de MSQ wordt de impact van migraine op het werk of de dagelijkse activiteiten,

relatie met familie en vrienden, vrije tijd, productiviteit, concentratie, energie en vermoeidheid gemeten. De scores lopen van 0 tot 100, waarbij een hogere score op minder functieverlies wijst hetgeen betekent dat patiënten minder belemmeringen ervaren bij het doen van dagelijkse bezigheden. In de MIDAS betekent een hogere score een slechter functioneren. De baseline-scores van MIDAS gaven ernstige aan migraine gerelateerde belemmeringen weer bij patiënten in EVOLVE-1 en EVOLVE-2 (gemiddelde 33.1) en een zeer gehandicapte populatie (gemiddelde 67.2) in REGAIN.

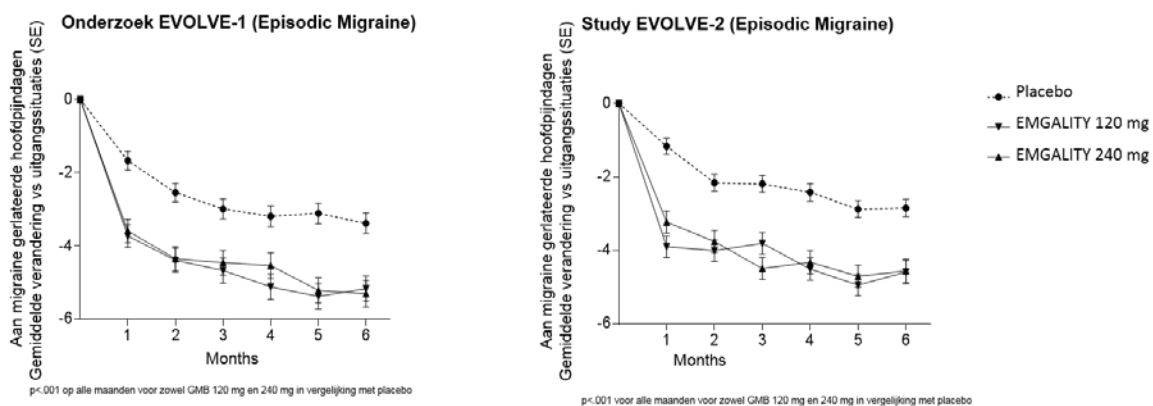
Episodische migraine

De onderzoeken EVOLVE-1 en EVOLVE-2 hadden een dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode van 6 maanden. Het percentage patiënten dat galcanezumab ontving en de dubbelblinde behandelingsfase voltooide, liep uiteen van 82,8% tot 87,7%.

De behandelingsgroepen die met 120 mg respectievelijk 240 mg galcanezumab werden behandeld lieten statistisch significante en klinisch relevante verbeteringen versus de uitgangssituatie zien in vergelijking met placebo voor wat betreft de gemiddelde verandering in MHD (zie tabel 2). Patiënten die met galcanezumab behandeld werden hadden een hoger responspercentage en grotere reducties in het aantal MHD per maand waarbij acute medicatie werd gebruikt vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld. Vanaf maand 1 lieten patiënten die met galcanezumab werden behandeld een grotere vooruitgang zien (volgens de MSQ *Role Function-Restrictive domain score*) dan patiënten die met placebo werden behandeld. Galcanezumab werd in verband gebracht met een statistisch significante reductie van beperkingen boven placebo.

In maand 1 en alle volgende maanden tot maand 6 lieten patiënten die met galcanezumab 120 mg of 240 mg werden behandeld significant grotere gemiddelde verlagingen zien in het aantal MHD per maand in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld versus de uitgangssituatie (zie figuur 1). Daarnaast hadden patiënten die met galcanezumab werden behandeld in maand 1 (oplaaddosis 240 mg) significant minder MHD per week in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld in week 1 en elke volgende week.

Figuur 1: Vermindering van aan migraine gerelateerde hoofdpijndagen per maand in de tijd in onderzoeken EVOLVE-1 en EVOLVE-2



Tabel 2. Werkzaamheids- en patiënt-gerapporteerde uitkomsten

	EVOLVE-1 – Episodische migraine			EVOLVE-2 - Episodische migraine		
	Emgality		Placebo N = 425	Emgality		Placebo N = 450
	120 mg N = 210	240 mg N = 208		120 mg N = 226	240 mg N = 220	
Uitkomsten werkzaamheid^a						
MHD						
Uitgangssituatie	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Gemiddelde verandering	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Behandelingsverschil	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
95%-BI	(-2,48 -1,37)	(-2,31, -1,20)		(-2,55, -1,48)	(-2,44, -1,36)	
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
≥ 50% MHD Respondenten						
Percentage, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
≥ 75% MHD Respondenten						
Percentage, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
100% Respondenten						
Percentage, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
MHD met gebruik acute medicatie						
Uitgangssituatie	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Gemiddelde verandering	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Behandelingsverschil	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
95%-BI	(-2,28, -1,33)	(-2,09, -1,14)		(-2,29, -1,36)	(-2,25, -1,31)	
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Patiënt-gerapporteerde uitkomsten						
MSQ Role Function-Restrictive Domain^b						
N	189	184	377	213	210	396
Uitgangssituatie	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Gemiddelde verandering	32,43	32,09	24,69	28,47	27,4	19,65
Behandelingsverschil	7,74	7,40		8,82	7,39	
95%-BI	(5,20, 10,28)	(4,83, 9,97)		(6,33, 11,31)	(4,88, 9,90)	
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
MSQ Role Function-Restrictive Domain Responders^c						
N	189	184	377	213	210	396
Percentage, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
P-waarde	< 0,001 ^f	< 0,001 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	
MIDAS Totale Score^e						
N	177	170	345	202	194	374
Uitgangssituatie	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Gemiddelde verandering	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Behandelingsverschil	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
95%-BI	(-9,45, -3,13)	(-8,39, -1,98)		(-12,61, -5,69)	(-11,71, -4,72)	
P-waarde	< 0,001 ^f	0,002 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	

N= Aantal patiënten 95%-BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

^a Werkzaamheid werd geëvalueerd gedurende maand 1- 6

^b Geëvalueerd op maand 4-6.

^c Gedefinieerd als diegenen met een verbetering van ≥ 25 punten in maanden 4 tot 6 gemiddeld

^d Statistisch significant na correctie voor verdubbeling.

^e Geëvalueerd op maand 6.

^f Niet gecorrigeerd voor meerdere vergelijkingen.

In samengevoegde data van de onderzoeken EVOLVE-1 en EVOLVE-2, bij patiënten die een of twee keer ontoereikend reageerden op profylactische behandelingen, was het verschil tussen de behandelingen betreffende reductie van de gemiddelde MHD per maand tussen galcanezumab 120 mg en placebo -2,69 dagen ($p < 0,001$) en tussen galcanezumab 240 mg en placebo -2,78 dagen ($p < 0,001$). Bij patiënten die ontoereikend reageerden op twee of meer profylactische behandelingen was het verschil tussen de behandelingen -2,64 dagen ($p < 0,001$) tussen 120 mg en placebo en -3,04 dagen ($p < 0,001$) tussen 240 mg en placebo.

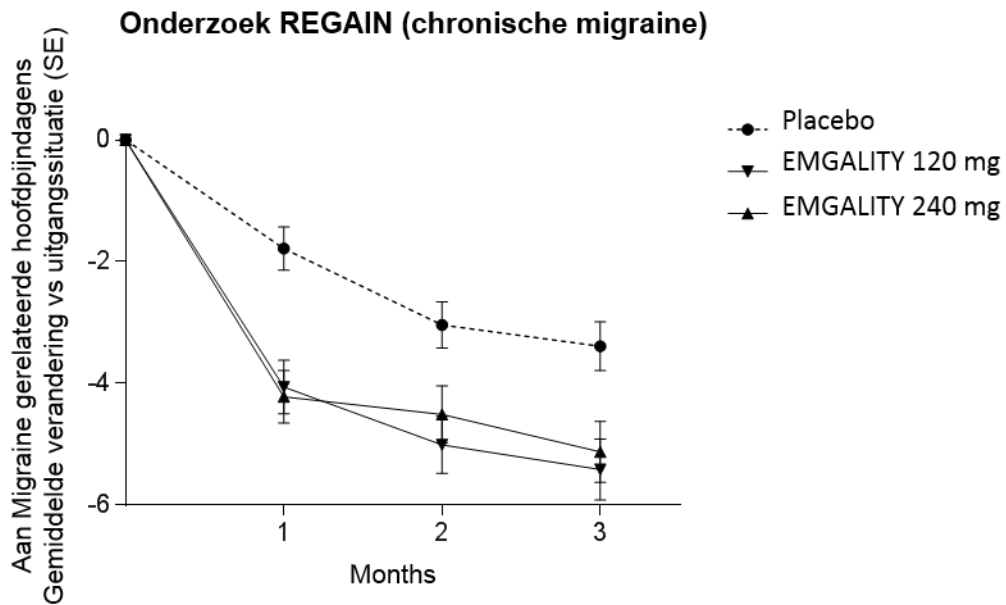
Chronische migraine

De REGAIN-studie had een dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode van 3 maanden gevolgd door een open-label verlenging van 9 maanden. Ongeveer 15% van de patiënten ging door met gelijktijdige behandeling met topiramaat of propranolol zoals toegestaan in het protocol voor profylaxe van migraine. De dubbelblinde behandelingsfase werd voltooid door 95,3% van de patiënten die galcanezumab ontvingen.

Zowel de behandelingsgroep met galcanezumab 120 mg als die met 240 mg gaf in vergelijking met placebo statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbeteringen op de gemiddelde verandering van MHD t.o.v. de uitgangssituatie te zien (zie tabel 3). Patiënten behandeld met galcanezumab gaven hogere responspercentages en grotere reducties in het aantal MHD per maand waarbij acute medicatie gebruikt werd, vergeleken met patiënten behandeld met placebo. De met galcanezumab behandelde patiënten lieten vanaf de eerste maand een grotere verbetering zien in functioneren (volgens de MSQ *Role Function-Restrictive domain score*) vergeleken met patiënten behandeld met placebo. Meer patiënten die behandeld werden met galcanezumab bereikten klinische relevante verbeteringen in het functioneren (responderpercentage gebaseerd op de MSQ *Role Function-Restrictive domain score*), vergeleken met patiënten behandeld met placebo. De 120 mg dosis werd versus placebo in verband gebracht met een statistisch significante reductie van beperkingen.

Vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld, vertoonden patiënten die met galcanezumab 120 en 240 mg werden behandeld t.o.v. de uitgangssituatie een grotere afname in het gemiddeld aantal MHD per maand binnen 1 maand en de volgende maanden tot aan maand 3 (zie figuur 2). Bovendien ervoeren patiënten behandeld met galcanezumab (oplaaddosis 240 mg) in de eerste maand significant minder MHD per week vergeleken met patiënten behandeld met placebo, gedurende de eerste week en elke volgende week.

Figuur 2 Vermindering van het aantal aan migraine gerelateerde hoofdpijndagen per maand in de tijd in de REGAIN-studie



p<0,001 op alle maanden voor zowel GMB 120 mg en 240 mg in vergelijking met placebo
behalve p= 0.002 op maand 2 voor GMB 240 mg in vergelijking met placebo

Tabel 3. Werkzaamheids- en patiënt-gerapporteerde uitkomsten

	REGAIN – Chronische migraine		
	Emgality		Placebo N = 538
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
Uitkomsten werkzaamheid^a			
MHD			
Uitgangssituatie	19,36	19,17	19,55
Gemiddelde verandering	-4,83	-4,62	-2,74
Behandelingsverschil	-2,09	-1,88	
95%-BI	(-2,92, -1,26)	(-2,71, -1,05)	
P-waarde	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 50% MHD Respondenten			
Percentage, %	27,6	27,5	15,4
P-waarde	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 75% MHD Respondenten			
Percentage, %	7,0	8,8	4,5
P-waarde	0,031 ^d	< 0,001 ^c	
100% Respondenten			
Percentage, %	0,7	1,3	0,5
P-waarde	> 0,05 ^d	> 0,05 ^d	
MHD met gebruik acute medicatie			
Uitgangssituatie	15,12	14,49	15,51
Gemiddelde verandering	-4,74	-4,25	-2,23
Behandelingsverschil	-2,51	-2,01	
95%-BI	(-3,27, -1,76)	(-2,77, -1,26)	
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Patiënt-gerapporteerde uitkomsten^b			
MSQ Role Function-Restrictive Domain			
N	252	253	494
Uitgangssituatie	39,29	38,93	38,37
Gemiddelde verandering	21,81	23,05	16,76
Behandelingsverschil	5,06	6,29	
95%-BI	(2,12, 7,99)	(3,03, 9,55)	
P-waarde	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
MSQ Role Function Restrictive Domain Responders			
N	252	253	494
Percentage, %	64,3	64,8	54,1
P-waarde	0,003 ^e	0,002 ^e	
MIDAS Total Score			
N	254	258	504
Uitgangssituatie	62,46	69,17	68,66
Gemiddelde verandering	-20,27	-17,02	-11,53
Behandelingsverschil	-8,74	-5,49	
95%-BI	(-16,39, -1,08)	(-13,10, 2,12)	
P-waarde	0,025 ^e	> 0,05 ^e	

N= Aantal patiënten 95%-BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

^aWerkzaamheid werd geëvalueerd gedurende maand 1- 3

^b Patiënt-gerapporteerde resultaten zijn geëvalueerd op maand 3. Respondenten voor MSQ *role function restrictive domain* werden gedefinieerd als degenen met een verbetering van $\geq 17,14$ punten voor chronisch migraine op maand 3.

^c Statistisch significant na correctie voor meerdere vergelijkingen.

^d Niet statistisch significant na correctie voor meerdere vergelijkingen.

^e Niet gecorrigeerd voor meerdere vergelijkingen.

Bij patiënten die betreffende werkzaamheid ontoereikend reageerden op een of meer profylactische behandelingen was het waargenomen verschil tussen de behandelingen met betrekking tot de reductie van de gemiddelde MHD per maand tussen galcanezumab 120 mg en placebo -3,54 dagen ($p < 0,001$) en tussen galcanezumab 240 mg en placebo -1,37 dagen ($p < 0,05$). Bij patiënten die ontoereikend reageerden op twee of meer profylactische behandelingen was het verschil tussen de behandelingen -4,48 dagen ($p < 0,001$) tussen 120 mg en placebo en -1,86 dagen ($p < 0,01$) tussen 240 mg en placebo.

Van de patiënten gebruikte 64% aan het begin meer dan de geadviseerde medicatie tegen acute hoofdpijn. Bij deze patiënten was het waargenomen verschil in behandeling betreffende de reductie van MHD tussen galcanezumab 120 mg en placebo en tussen galcanezumab 240 mg en placebo voor de reductie van MHD respectievelijk -2,53 dagen ($p < 0,001$) en -2,26 dagen ($p < 0,001$).

Werkzaamheid op de lange termijn

Werkzaamheid hield aan tot een jaar in een open-label onderzoek waarin patiënten met episodische of chronische migraine (met een gemiddelde beginwaarde van 10.6 MHD per maand) galcanezumab 120 mg/maand (met een initiële oplaaddosis van 240 mg in de eerste maand) kregen of galcanezumab 240 mg/maand. De behandelperiode werd door 77,8% van de patiënten voltooid. Tijdens de behandelingsfase was de totale gemiddelde reductie t.o.v. van de uitgangssituatie betreffende het aantal MHD per maand gemiddeld 5,6 dagen voor de groep met 120 mg en 6,5 dagen voor de groep met 240 mg. Meer dan 72% van de patiënten die de studie voltooiden meldden een 50%-reductie in MHD op maand 12. In samengevoegde data van de onderzoeken EVOLVE-1 en EVOLVE-2, hield de respons van $\geq 50\%$ aan bij meer dan 19% van de patiënten behandeld met galcanezumab vanaf maand 1 tot maand 6 tegen 8% van de patiënten met placebo ($p < 0,001$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met galcanezumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de profylaxe van aan migraine gerelateerde hoofdpijnen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was na een oplaaddosis van 240 mg de maximale serumconcentratie (C_{max}) van galcanezumab ongeveer 30 $\mu\text{g/ml}$ (27% variatiecoëfficiënt (VC)) en de tijd tot C_{max} was 5 dagen na toediening.

Maandelijkse doses van 120 mg of 240 mg bereikten een steady-state C_{max} ($C_{max,ss}$) van ongeveer 28 $\mu\text{g/ml}$ (35% VC) resp. 54 $\mu\text{g/ml}$ (31% VC). De $C_{max,ss}$ van galcanezumab bij een maandelijkse dosis van 120 mg wordt bereikt na de oplaaddosis van 240 mg.

Locatie van de injectieplaats (buik, dij, billen en armen) had geen wezenlijke invloed op de absorptie van galcanezumab.

Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was het resulterende verdelingsvolume van galcanezumab 7,3 l.

Biotransformatie

Galcanezumab, een gehumaniseerd IgG4-monoklonaal antilichaam, zal naar verwachting via katabole routes op dezelfde wijze als endogeen IgG in kleine peptiden en aminozuren worden afgebroken.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de resulterende klaring van galcanezumab ongeveer 0,008 l/uur; de halfwaardetijd van galcanezumab was 27 dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan galcanezumab neemt proportioneel met de dosis toe.

Op basis van een populatie farmacokinetische analyse met doses tussen 5 – 300 mg waren de absorptiesnelheid, resulterende klaring en resulterend verdelingsvolume onafhankelijk van de dosis.

Leeftijd, geslacht, gewicht, ras, etniciteit

Op basis van leeftijd (18 tot 65 jaar), geslacht, gewicht, ras of etniciteit hoeft de dosis niet te worden aangepast, aangezien er geen klinisch relevant effect van deze factoren op de resulterende klaring of het resulterend verdelingsvolume van galcanezumab was.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke klinische farmacologische onderzoeken naar de effecten van een nier- en leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van galcanezumab verricht. De renale eliminatie van IgG-monoklonale antilichamen is laag. Evenzo, IgG-monoklonale antilichamen worden voornamelijk via intracellulair katabolisme geëlimineerd en de verwachting is dat een leverfunctiestoornis geen invloed zal hebben op de klaring van galcanezumab. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had de bilirubineconcentratie of Cockcroft-Gault-creatinineklaring (bereik: 24 tot 308 ml/min) geen wezenlijke invloed op de resulterende klaring van galcanezumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van toxiciteit met herhaalde dosering uitgevoerd bij ratten en cynomolgus-ape en farmacologische beoordelingen betreffende veiligheid bij blootstellingen 10 tot 80 maal hoger dan de klinische blootstelling bij patiënten die 240 mg krijgen.

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene of mutagene potentieel van galcanezumab te beoordelen. Op basis van onderzoeksgegevens van farmacologisch en chronisch toxicologisch onderzoek met galcanezumab, en beoordeling van de literatuur over CGRP, zijn er geen aanwijzingen dat chronische behandeling met galcanezumab het risico op carcinogenese zou verhogen.

Er werden geen effecten op de fertiliteitsparameters zoals oestrogeencyclus, sperma-analyse, of parings- en reproductie-activiteit waargenomen bij ratten die galcanezumab toegediend kregen (blootstellingen ongeveer 4 tot 20 maal de blootstelling bij mensen bij 240 mg). In een onderzoek naar

de mannelijke vruchtbaarheid werd een significante vermindering van de rechter testikel waargenomen bij blootstellingen die 4 maal groter zijn dan de menselijke blootstelling bij 240 mg.

Op dag 20 van de zwangerschap werd een toename van het aantal foetussen en nesten met korte ribben en een afname van het gemiddeld aantal verkalkte caudale wervels in het onderzoek naar embryo-foetale toxiciteitsontwikkeling waargenomen bij ratten, bij een blootstelling die ongeveer 20 maal groter is dan de menselijke blootstelling bij 240 mg. Deze bevindingen werden gedaan zonder toxiciteit bij de moeder en werden toegeschreven te zijn gerelateerd aan galcanezumab, maar niet als nadelig.

Op dag 29 van de zwangerschap werd in een onderzoek naar de embryo-foetale toxiciteitsontwikkeling bij konijnen een schedelafwijking waargenomen bij één mannelijke foetus waarbij de moeder was behandeld met galcanezumab met een blootstelling die 33 maal groter was dan de blootstelling bij mensen bij 240 mg.

In een juveniel toxicologisch onderzoek waarin ratten vanaf dag 21 postnataal tot en met dag 90 postnataal tweemaal per week galcanezumab toegediend kregen, bleven systemische effecten beperkt tot reversibele, minimale, niet-nadelige verminderingen in het totale gehalte van botmineralen en mineraaldichtheid van de botten, bij blootstellingen ongeveer 50 maal de menselijke blootstelling bij 240 mg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Emgality kan buiten de koelkast tot 7 dagen lang worden bewaard bij temperaturen tot 30°C. Bij overschrijding van deze omstandigheden moet de voorgevulde pen worden afgevoerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een doorzichtige type I-glazen injectiespuit. De injectiespuit is ingesloten in een wegwerpinjectiepen met één dosis. Verpakkingen met 1, 2 of 3 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De naald in de verpakking is alleen geschikt voor subcutane injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing

De gebruiksaanwijzing voor het gebruik van de pen in de bijsluiters moet zorgvuldig worden opgevolgd. De gehele inhoud van de voorgevulde pen moet worden gebruikt.

De voorgevulde pen moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd. Emgality mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat, of als een deel van de injectiespuit beschadigd lijkt.

Niet schudden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Nederland.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1330/001
EU/1/18/1330/002
EU/1/18/1330/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

8 januari 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.