

NIEUWE GENEESMIDDELEN VOOR MIGRAINEPROFYLAXE

Steeds minder een hoofdpijdossier?

19 januari 2022

Erik P. Schwarz

Samenvatting

Door de ontdekking van de rol van 'calcitonin gene-related peptide' (CGRP) bij het ontstaan van migraine konden nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van migraine worden ontwikkeld. De monoklonale CGRP-antagonisten erenumab, fremanezumab en galcanezumab zijn inmiddels geregistreerd voor migraineprofyaxe. Deze middelen zijn even effectief als de tot nu gebruikte geneesmiddelen, zoals propranolol, metoprolol, topiramaat, valproïnezuur en botuline A toxine. Het aantal patiënten dat meer dan 50% vermindering van het aantal migrainedagen per maand ervaart, neemt ongeveer met een factor 2,5 toe, van ongeveer 20 naar ongeveer 50 per 100 patiënten. De CGRP-antagonisten, eenmaal per maand of kwartaal per injectie toegediend, geven minder bijwerkingen dan de tot nu toe gebruikte geneesmiddelen. Het gebruik van de CGRP-antagonisten wordt in nieuwe migrainerichtlijnen voorgesteld bij patiënten bij wie meer dan twee klassieke preventieve therapieën hebben gefaald. De nieuwe middelen zijn echter zeer duur in vergelijking met de tot nu toe gebruikte middelen en worden daarom alleen voor een specifieke doelgroep vergoed.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- De CGRP-antagonisten erenumab, fremanezumab en galcanezumab verminderen, evenals de klassieke middelen voor migraineprofyaxe, het aantal migrainedagen per maand met één tot twee.
- De CGRP-antagonisten hebben minder bijwerkingen dan de klassieke middelen voor migraineprofyaxe, waardoor minder patiënten de behandeling staken.
- Een beperking is dat deze resultaten voornamelijk uit indirect vergelijkend onderzoek komen.
- De nieuwe middelen zijn duur (ongeveer € 6.000/jaar) en worden onder voorwaarden vergoed voor patiënten met therapieresistente chronische migraine.
- Naast de klassieke geneesmiddelen voor migraineprofyaxe vormen de CGRP-antagonisten een alternatief voor patiënten met therapieresistente chronische migraine.

Nieuwe geneesmiddelen voor migraineprofyaxe

De afgelopen jaren zijn er verschillende geneesmiddelen met een nieuw werkingsmechanisme geregistreerd voor de profylaxe van migraine. Deze zogenoemde 'calcitonine gene-related peptide'-antagonisten verminderen in onderzoek het aantal migrainedagen per maand met één tot twee ten opzichte van placebo. Ze verhogen het percentage patiënten bij wie het aantal migrainedagen per maand met 50% daalt met een factor 2,5, van ongeveer 20 naar ongeveer 50 van de 100 patiënten. Uit langer lopend onderzoek zijn geen ernstige bijwerkingen naar voren gekomen.

De focus van onderzoek naar de behandeling van migraine heeft zich inmiddels verplaatst van de bloedvaten in de hersenen naar de vasoactieve neuropeptiden zoals CGRP en de in het trigeminovasculaire systeem liggende CGRP-receptoren. Bevindingen uit dit onderzoek hebben geleid tot de ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen die de werking van CGRP antagoniseren.¹ Deze CGRP-antagonisten zijn monoklonale antilichamen die de CGRP-receptor blokkeren (erenumab) of CGRP binden (fremanezumab en galcanezumab). Het zijn injectievloeistoffen die door de patiënt zelf, één keer per maand (fremanezumab 1 keer per maand of 3 maanden) subcutaan worden toegediend. De geregistreerde indicatie is profylaxe van migraine bij volwassenen die tenminste vier migrainedagen per maand hebben.²

Een behandeling met erenumab, fremanezumab of galcanezumab kost ongeveer € 6.000 per jaar. Vanwege deze hoge prijs en de vergelijkbare effectiviteit met de huidige, veel goedkopere geneesmiddelen voor migraineprofyaxe, worden de CGRP-antagonisten alleen vergoed voor patiënten met therapieresistente chronische migraine.

I · N · H · O · U · D

Nieuwe geneesmiddelen voor
migraineprofyaxe

1

Migraine

Migraine is een ziekte die bij meer dan één miljard mensen in de wereld voorkomt en de meest voorkomende oorzaak is van verlies aan gezonde levensjaren bij patiënten van 15 tot 49 jaar.³ Het komt driemaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. In Nederland hebben 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine.⁴ Het is een chronische, neurologische aandoening, met een periodiek optredende hoofdpijnaanval van 4 tot 72 uur met typische kenmerken zoals unilaterale locatie, pulserende, matige tot ernstige pijn, verergering door fysieke activiteit, misselijkheid/braken, fotofobie, fonofobie, met of zonder aura. Migraine wordt in onderzoeken in twee vormen ingedeeld:⁵

- Chronische migraine: 15 of meer dagen hoofdpijn per maand, waarvan minstens 8 dagen migraine, gemeten gedurende 3 maanden. Chronische migraine gaat vaak samen met medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). Er is sprake van MOH wanneer per maand gedurende 15 dagen of meer sprake is van hoofdpijn wanneer ook 15 dagen of meer analgetica worden gebruikt, of 10 dagen of meer triptanen, ergotamine of opiaten worden gebruikt.
- Episodische migraine: minder dan 15 dagen hoofdpijn per maand, gemeten gedurende 3 maanden. Episodische migraine kan overgaan in chronische migraine.

Pathofysiologie van migraine

Het pathofysiologische mechanisme achter het ontstaan van migraine is complex en nog niet geheel opgehelderd. Bij een migraineaanval worden de neuronen in het perifeer gelegen trigeminovasculaire ganglion door nog onbekende oorzaak geactiveerd tot het afgeven van onder meer CGRP. Deze afgifte veroorzaakt de neurogene inflammatie (dilatatie van de intracranieële arteriën en extravasatie), die leidt tot de migrainepijn.

Klassieke preventieve behandeling

In de praktijk blijkt dat slechts één op de drie daarvoor in aanmerking komende patiënten preventief wordt behandeld.⁶ Gemiddeld verlagen de klassieke middelen voor migraineprofyaxe het aantal maandelijks migrainedagen (MMD's) met 50% of meer bij 40 tot 45% van de patiënten.⁷ Na zes maanden gebruikt 25% van de patiënten met chronische migraine deze middelen nog steeds, na 12 maanden is dit nog slechts 14%. Patiënten stoppen vaak met migrainemiddelen vanwege gebrek aan effectiviteit of vanwege bijwerkingen.⁸

In de herziene richtlijn 'Hoofdpijn' van het Nederlands Huisartsen Genootschap NHG⁹ en de richtlijn 'Medicamenteuze behandeling van migraine en MOH' van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)⁴ wordt het instellen van een preventieve behandeling aanbevolen bij patiënten met twee of meer migraineaanvallen per maand. Het NHG kiest voor een lipofiele bètablokker (bij voorkeur metoprolol en propranolol als alternatief) of candesartan (off-label) als eerste keuze. Indien beide niet effectief zijn, kan amitriptyline worden overwogen. De NVN kiest bij episodische migraine, naast een bètablokker of candesartan, voor topiramaat en valproïnezuur (alleen bij mannen vanwege de teratogeniteit) als eerste keuze. Tweede keuze

zijn valproïnezuur (bij vrouwen, cave teratogeniteit), flunarizine, amitriptyline en pizotifeen. Bij chronische migraine kan, na behandeling van eventueel aanwezige medicatie-overgebruikshoofdpijn worden gestart met topiramaat of valproïnezuur. Indien drie of meer middelen voor migraineprofyaxe niet effectief zijn, is botuline A toxine geïndiceerd. Bij zwangerschap neemt de migrainelast meestal af, zodat preventieve therapie kan worden gestaakt of niet gestart hoeft te worden. De algehele kwaliteit van het bewijs voor effectiviteit van de klassieke migrainemiddelen is laag.⁴

Onderzoek met CGRP-antagonisten

Vanaf 2017 zijn er tien gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken uitgevoerd met erenumab, fremanezumab of galcanezumab. Deze onderzoeken zijn uitgevoerd volgens de richtlijnen van de International Headache Society (IHS) en zijn verwerkt in systematische reviews met meta-analyse of netwerk meta-analyses. Ook zijn de drie CGRP-antagonisten indirect vergeleken met topiramaat, botuline A toxine en propranolol. Zeer recent is een gerandomiseerd onderzoek met een directe vergelijking tussen erenumab en topiramaat gepubliceerd.¹⁰

Effectiviteit van de CGRP-antagonisten

In dit artikel worden drie in 2021 gepubliceerde systematische reviews besproken met respectievelijk een netwerk meta-analyse¹¹, een meta-analyse¹², een 'likelijkheid to help or harm'-analyse¹³ en een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waarin erenumab wordt vergeleken met topiramaat.¹⁰ De algemene conclusie van deze analyses is dat de CGRP-antagonisten in indirecte vergelijking even effectief zijn als de klassieke middelen voor migraineprofyaxe, maar minder bijwerkingen hebben.

Resultaten netwerk meta-analyse

In de netwerk meta-analyse¹¹ werden 27 gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken geïnccludeerd, waarvan drie fase 3-onderzoeken met erenumab^{14,15,16}, drie met fremanezumab^{17,18,19} en drie met galcanezumab.^{20,21,22} De overige onderzoeken waren fase 2-onderzoeken. In totaal werden 8.850 patiënten met chronische migraine of episodische migraine behandeld met een CGRP-antagonist en 5.395 met placebo. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 40 jaar en ongeveer 80% was vrouw. De primaire uitkomstmaat van de netwerk meta-analyse was de gemiddelde verandering van het aantal maandelijks migrainedagen (MMD) ten opzichte van de startwaarde.¹¹

In tabel 1 zijn de resultaten weergegeven van de daling van het aantal MMD's, uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) na 12 weken.

Discussie

Uit deze analyse blijkt dat na 12 weken in alle patiëntengroepen het aantal MMD's het sterkst daalt voor erenumab. De SMD-waarde van -0,40 tot -0,52 voor erenumab duidt op een daling van 1 tot 2 MMD's bovenop de daling door placebo. Echter, door de overlappende betrouwbaarheidsintervallen zijn geen van de resultaten significant ver-

Tabel 1. Verandering van het aantal maandelijks gemiddelde migraainedagen na 12 weken ten opzichte van de beginwaarde¹¹

CGRP antagonist	Dosering maand	Alle patiënten (SMD [95%BI])	Patiënten met CM (SMD [95%BI])	Patiënten met EM (SMD [95%BI])
Erenumab	70 mg	-0,37 (-0,45 tot -0,29)	-0,40 (-0,51 tot -0,28)	-0,35 (-0,43 tot -0,27)
	140 mg	-0,48 (-0,57 tot -0,39)	-0,40 (-0,51 tot -0,28)	-0,52 (-0,61 tot -0,43)
Fremanezumab	225 mg	-0,32 (-0,46 tot -0,19)	–	-0,37 (-0,50 tot -0,24)
	675 mg*	-0,35 (-0,46 tot -0,24)	-0,23 (-0,37 tot -0,10)	-0,32 (-0,46 tot -0,19)
Galcanezumab	120 mg	-0,37 (-0,45 tot -0,29)	-0,27 (-0,35 tot -0,18)	-0,40 (-0,53 tot -0,28)
	240 mg	-0,27 (-0,36 tot -0,18)	-0,18 (-0,26 tot -0,10)	-0,39 (-0,54 tot -0,24)

CM: chronische migraine; EM: episodische migraine, SMD: gestandaardiseerd gemiddeld verschil, BI: betrouwbaarheidsinterval. * dosering per 3 maanden

Tabel 2. Verandering in het aantal patiënten bij wie het aantal migraainedagen per maand met 50% daalt ten opzichte van de beginwaarde, uitgedrukt als odds ratio (RR50) en het percentage patiënten dat de behandeling staakt¹²

Migrainemiddel	Alle patiënten (OR [95%BI])	Patiënten met CM (OR [95%BI])	Patiënten met EM (OR [95%BI])	% patiënten dat de behandeling staakt
Erenumab	2,25 (1,69 tot 3,00)	–	–	1,1 tot 3,6
Fremanezumab	2,58 (2,26 tot 2,95)	–	–	1,0 tot 9,1
Galcanezumab	2,41 (2,11 tot 2,75)	–	–	0,9 tot 17,8
Alle CGRP-antagonisten	2,30 (2,11 tot 2,50)	2,36 (2,11 tot 2,63)	2,26 (1,98 tot 2,58)	5,1
Topiramaat	2,70 (1,97 tot 3,69)	22,68 (0,06 tot 8.400) NS	2,57 (1,95 tot 3,40)	29,9
Botuline A toxine	1,28 (0,98 tot 1,67) NS	1,51 (1,10 tot 2,09)	1,14 (0,76 tot 1,70) NS	3,4

CM: chronische migraine; EM: episodische migraine; RR50: responder rate 50%; BI: betrouwbaarheidsinterval; NS: niet significant

schillend ten opzichte van elkaar en is de effectiviteit van erenumab niet beter dan de effectiviteit van fremanezumab en galcanezumab. De uitkomsten met de toegepaste doseringen per CGRP-antagonist zijn niet significant verschillend. Daarom heeft de FDA voor galcanezumab op dit moment alleen de 120 mg met oplaaddosis van 240 mg goedgekeurd. Er zijn geen verschillen tussen patiënten met chronische migraine en patiënten met episodische migraine aangetoond. Deze netwerk meta-analyse toont geen klinisch relevante verschillen aan in effectiviteit, gemeten als daling van het aantal MMD's, tussen de CGRP-antagonisten.

Resultaten meta-analyse

In deze meta-analyse werden erenumab, fremanezumab, galcanezumab en het (nog) niet geregistreerde eptinezumab vergeleken met twee klassieke geneesmiddelen voor migraineproylaxe, namelijk topiramaat en botuline A toxine.¹² Er werden 12 fase 3-^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25} en zeven fase 2-gerandomiseerde placebocontroleerde onderzoeken met CGRP-antagonisten geïnccludeerd, zeven gerandomiseerde placebocontroleerde onderzoeken met topiramaat uit 2001 tot 2006 en zes gerandomiseerde placebocontroleerde onderzoeken met botuline A toxine uit 2000 tot 2011. De onderzochte populatie bestond uit 17.763 patiënten met chronische migraine of episodische migraine met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 40 jaar. De primaire uitkomstmaat voor de effectiviteit was de verandering in het aantal patiënten bij wie het aantal migraainedagen per maand met 50% daalt ('responder rate' 50%, RR50) ten opzichte van de beginwaarde, bepaald en uitgedrukt als 'odds ratio' (OR). Een secundaire uitkomstmaat was het percentage patiënten dat voortijdig de behandeling staakte, meestal vanwege de bijwerkingen.¹²

In tabel 2 zijn de resultaten van de meta-analyse weergegeven.

Discussie

Uit deze meta-analyse komt naar voren dat de CGRP-antagonisten en topiramaat een vergelijkbare odds ratio hebben van respectievelijk 2,30 en 2,70 wat betreft het aantal patiënten dat tenminste een 50% reductie van het aantal MMD's heeft. Dit betekent dat bij behandeling met deze migrainemiddelen de kans dat een patiënt tenminste een halvering van het aantal migraainedagen heeft ongeveer 2,5 keer hoger is dan bij behandeling met placebo. Ook de CGRP-antagonisten onderling laten geen duidelijke verschillen zien. Botuline A toxine is effectiever bij patiënten met chronische migraine en is daarom alleen bij chronische migraine geregistreerd. Het aantal patiënten met topiramaat dat de behandeling staakt vanwege de bijwerkingen is beduidend groter dan bij de andere behandelingen.

Resultaten 'Likelihood to help or harm'-analyse

In deze systematische review met 'likelihood to help or harm'-analyse (LHH) werden de CGRP-antagonisten (inclusief eptinezumab), topiramaat, botuline A toxine en propranolol beoordeeld.¹³ Alle geïnccludeerde studies waren gerandomiseerde dubbelblinde placebocontroleerde fase 3-onderzoeken. Drie studies onderzochten de CGRP-antagonisten bij 2.398 patiënten met chronische migraine^{17,20,25}, en zes bij 5.068 patiënten met episodische migraine.^{14,15,18,21,22,24} Twee studies onderzochten topiramaat bij 365 patiënten met chronische migraine, en vijf bij 1.918 patiënten met episodische migraine. Twee studies onderzochten een behandeling met botuline A toxine bij

1.384 patiënten met chronische migraine en een studie onderzocht propranolol bij 286 patiënten met episodische migraine. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 40 jaar en meer dan 80% was vrouw.

In deze analyse werd de 'responder rate 50%' (RR50) omgerekend naar 'number needed to treat' (NNT). Daarnaast werd een 'number needed to harm' (NNH) berekend van het percentage patiënten met bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot staken van de therapie. Naarmate het quotiënt van NNH en NNT, de zogenaamde LHH, groter was, was de behandeling van migraine effectiever en veiliger dan bij een kleinere LHH. De resultaten van deze LHH-analyse worden vermeld in tabel 3.

Discussie

De NNH van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van topiramaat en propranolol kon bij patiënten met episodische migraine niet worden bepaald, waardoor hier alleen de NNH van de bijwerkingen die leiden tot staken van de therapie wordt besproken. De LHH van de CGRP-antagonisten ligt tussen de 4,5 en 2.872, wat duidt op een gunstige risk-benefit ratio, maar de onderlinge verschillen zijn statistisch niet significant. De LHH's van topiramaat en botuline A toxine zijn (veel) kleiner dan die van de CGRP-antagonisten. In één onderzoek met topiramaat is de LHH 1 bij een dosering van 100 mg topiramaat en 0,4 bij een dosering van 200 mg, wat betekent dat de patiënt een gelijke of kleinere kans heeft op het bereiken van een 50% reductie in het aantal MMD's dan een bijwerking die leidt tot het staken van de therapie. Qua effectiviteit (NNT) liggen de preventieve migrainemiddelen niet ver uit elkaar, maar qua bijwerkingen die leiden tot het staken van de therapie (NNH) lijken de CGRP-antagonisten superieur aan topiramaat, botuline A toxine en propranolol, hoewel dit formeel alleen in indirect vergelijkend onderzoek werd aangetoond.

Effectiviteit van erenumab vergeleken met topiramaat

In dit 24 weken durende gerandomiseerde dubbelblinde fase 4-onderzoek werd de werking en veiligheid van erenumab vergeleken met topiramaat.¹⁰ Er werden 777 patiënten (gemiddelde leeftijd 41 jaar, 86% vrouw) met chronische (11%) of episodische migraine gerandomiseerd. In de erenumabgroep kregen de patiënten als startdosering 70 mg (73,5%, bij 42,5% verhoogd naar

140 mg) of een dosering van 140 mg (26,5%) per vier weken. In de topiramaatgroep werd in de eerste zes weken van het onderzoek begonnen met 25 mg per dag en opgetitreerd naar 50 mg (6,9%), 75 mg (17,8%) of 100 mg (75,3%). Het primaire eindpunt was staken van de medicatie als gevolg van bijwerkingen.

Het percentage patiënten dat het primaire eindpunt bereikte, was 10,6% in de erenumabgroep en 38,9% in de topiramaatgroep (relatief risico (RR) 0,27 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,20 tot 0,37]). De bijwerkingen die in de topiramaatgroep bij meer dan 5% van de patiënten voorkwamen, waren paresthesie, concentratiestoornis, moeheid, misselijkheid en duizeligheid. In de laatste drie maanden van het onderzoek bereikte 55,4% van de patiënten in de erenumabgroep en 31,2% van de patiënten in de topiramaatgroep het secundaire eindpunt, een daling van het aantal MMD's van meer dan 50% (RR 1,78 [1,50 tot 2,11]).

Uit deze directe vergelijking wordt door de onderzoekers geconcludeerd dat behandeling met erenumab significant minder vaak leidt tot het staken van de therapie dan behandeling met topiramaat. Daarnaast is aangetoond dat erenumab significant beter werkzaam is (gemeten als het aantal patiënten bij wie meer dan 50% daling van het aantal MMD's optreedt) dan topiramaat.

Beschouwing

Studieopzet en effectiviteit

Uit de drie hier beschreven systematische reviews met (netwerk) meta-analyse of 'likelhood to help or harm'-analyse komt naar voren dat de nieuwe geneesmiddelen voor migraineprofylaxe (CGRP-antagonisten) een effectiviteit lijken te hebben die vergelijkbaar is met die van de klassieke middelen voor migraineprofylaxe (topiramaat, botuline A toxine en propranolol).^{11,12,13} Het eerste direct vergelijkend onderzoek tussen erenumab en topiramaat toont een betere werkzaamheid en veiligheid van erenumab ten opzichte van topiramaat aan.¹⁰ Tussen de CGRP-antagonisten onderling is geen statistisch significant verschil in werkzaamheid gevonden. Andere gepubliceerde systematische reviews met (netwerk) meta-analyse bevestigen deze resultaten, maar zij moeten toch met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.^{26,27,28,29,30} De heterogeniteit van de geïncludeerde onderzoeken is van invloed op de resultaten van de meta-analyses. Deze

Tabel 3. LHH-analyse diverse migrainemiddelen¹³

Migrainemiddel	NNT CM	NNH CM	LHH CM (NNH/NNT)	NNT EM	NNH EM	LHH EM (NNH/NNT)
Erenumab	-	-	-	5 - 10	71 - 359	7,1 - 64
Fremanezumab	5 - 6	125 - 350	21 - 70	5 - 6	5.665 - 8.527	1.333 - 1.421
Galcanezumab	9	283 - 25.854	31 - 2.873	5	44 - 233	8,8 - 20
CGRP-antagonist	5 - 9	58 - 25.854	11,6 - 2.872	5 - 10	36 - 8.527	4,5 - 1.421
Topiramaat	4 - 13	13 - 21	1,6 - 3,2	4 - 18	3 - 50	0,4 - 2,8
Botuline A toxine	9	38	4,2	-	-	-
Propranolol	-	-	-	5	11	2,2

CM: chronische migraine; EM: episodische migraine; NNT: number needed to treat, 50% responder rate; NNH: number needed to harm voor bijwerkingen die leiden tot staken therapie; LHH: likelhood to help or harm.

heterogeniteit wordt veroorzaakt door verschillende in- en uitsluitingscriteria (wel of geen eerdere mislukte behandelingen), verschillende toegepaste doseringen en verschillende studielengtes (12 tot 24 weken). Daarnaast zijn de studies van de klassieke middelen voor migraineprofylaxe ouder en van lagere kwaliteit. De in de meta-analyses gebruikte resultaten zijn in het oorspronkelijke onderzoek niet altijd als primair eindpunt bepaald.³⁰

Er zijn voor de CGRP-antagonisten geen statistisch significante verschillen aangetoond tussen patiënten met chronische migraine of episodische migraine.

Tot slot is de effectiviteit van de CGRP-antagonisten aangetoond bij klinisch moeilijk te behandelen patiënten, bij wie twee tot vier behandelingen met de klassieke middelen voor migraineprofylaxe niet effectief zijn of te veel bijwerkingen geven.^{16,19,23} In een open-label-ervolgstudie van een van deze onderzoeken¹⁶ is bovendien aangetoond dat de effectiviteit van erenumab gedurende het verloop van 1 jaar verder verbetert.³¹

Bijwerkingen

Algemeen

Uit de verschillende fase 3-onderzoeken blijkt dat CGRP-antagonisten veilige geneesmiddelen zijn met een bijwerkingenprofiel dat niet significant verschilt van placebo. Door de korte duur van de onderzoeken (12 tot 24 weken) komen echter mogelijke bijwerkingen die later optreden nog niet naar voren. In enkele open-labelonderzoeken van één tot vijf jaar zijn geen nieuwe bijwerkingen van CGRP-antagonisten aan het licht gekomen.³² Patiënten die behandeld worden met klassieke middelen voor migraineprofylaxe hebben meer bijwerkingen dan patiënten die met placebo behandeld worden (RR 1,27 [95%BI 1,19 tot 1,37]) en stoppen de therapie vaker vanwege deze bijwerkingen (RR 1,18 [1,08 tot 1,29]).³³

CGRP heeft, door sterke vasodilatatie, een beschermend effect in het lichaam na cardiale of cerebrale ischemie. Blokkade van CGRP kan in theorie leiden tot verergering van cardio- of cerebrovasculaire accidenten. In geen van de uitgevoerde onderzoeken, ook in de tot 5 jaar durende extensiestudie met erenumab, zijn ernstige vasculaire bijwerkingen gerapporteerd.³² Wel zijn in de EVOLVE-2-studie met galcanezumab twee patiënten met een acuut myocardinfarct en een TIA gezien, maar er was geen significant verschil met de placebogroep.²¹ Bij alle onderzoeken werden patiënten met recent doorgemaakte vasculaire accidenten uitgesloten, maar patiënten met cardiovasculaire risicofactoren niet. De gemiddelde leeftijd van de in de studies geïnccludeerde patiënten was ongeveer 40 jaar, een leeftijd waarop cardiovasculaire ziekten geen grote rol spelen, maar migraine is wel een risicofactor voor hart- en vaatziekten.⁹ Het effect van langdurige CGRP-blokkade op het verergeren van milde ischemie moet nader worden onderzocht.³⁴

CGRP speelt een rol bij meerdere processen in het lichaam, waaronder botvorming. Uit dieronderzoek blijkt dat CGRP de osteoclastogenese en botresorptie remt en de proliferatie van osteoblasten verhoogt, wat leidt tot een toename van de botmassa. Langdurig antagonisme

van CGRP kan in theorie leiden tot osteoporose, zeker bij vrouwen met migraine.³⁵ Tot nu toe is dit in geen van de onderzoeken naar voren gekomen.

Het immuunsysteem kan door de CGRP-antagonisten worden geactiveerd en 'anti-drug'-antilichamen (ADA's) aanmaken. In de tot op heden uitgevoerde studies varieert de prevalentie van ADA's van <1% tot 12%. De immunogeniteit van de monoklonale antilichamen tegen CGRP ligt echter laag, is van voorbijgaande aard en er is geen invloed van ADA's op de effectiviteit of veiligheid van de anti-CGRP-antilichamen aangetoond.^{36,32,37}

Erenumab

Bij de behandeling met erenumab worden reacties op de plaats van injectie, obstipatie, spierspasmen en pruritus het meest gemeld. De obstipatie wordt verklaard door het werkingsmechanisme van CGRP. CGRP bezet de amylinreceptor in het maag-darmkanaal en vertraagt zo de maaglediging.³⁸ Voor minder dan 2% van de patiënten waren de bijwerkingen de reden te stoppen met de behandeling.² In een 5 jaar durend open-labelonderzoek zijn geen nieuwe of ernstige bijwerkingen aan het licht gekomen.³²

Fremanezumab

Patiënten behandeld met fremanezumab hebben een verhoogde kans op pijn, erytheem, induratie of pruritus op de plaats van injectie.² Een open-labelonderzoek vond geen nieuwe bijwerkingen na een onderzoeksduur van 1 jaar.³¹

Galcanezumab

Ook bij galcanezumab kunnen reacties op de plaats van injectie voorkomen, maar deze zijn meestal mild van aard. Minder dan 2,5% van de patiënten staakte de therapie vanwege optredende bijwerkingen.² In de open-label-ervolgstudie van REGAIN gedurende één jaar is de veiligheid van galcanezumab bevestigd.³⁹

Achtergrondinformatie

Geregistreerde CGRP-antagonisten

De drie geregistreerde CGRP-antagonisten worden geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen) met behulp van recombinant-DNA-technieken. Zij zijn geregistreerd voor de "profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraainedagen per maand hebben". Na subcutane toediening wordt de piekplasmaconcentratie na 5 tot 6 dagen bereikt. Klinisch effect is reeds binnen één week merkbaar.³⁸ Ze passeren de bloed-hersenbarrière niet. Afbraak tot kleinere peptiden of aminozuren geschiedt in het reticulo-endotheliale systeem door macrofagen en monocyten. Er zijn geen geneesmiddelinteracties bekend. De halfwaardetijd is 26 tot 32 dagen.³⁶

Erenumab

Het volledig humaan monoklonaal IgG2-antilichaam erenumab is door Novartis geregistreerd onder de merknaam Aimovig[®] als injectievloeistof in een injectiepen van 1 ml met 70 of 140 mg per ml. De dosering is 1 keer in de 4 weken 70 of zo nodig 140 mg. De officiële inkoop prijs voor een vierwekelijkse injectie is € 450.⁴⁰

Fremanezumab

Het gehumaniseerd monoklonaal IgG2-antilichaam fremanezumab is door Teva geregistreerd onder de merknaam Ajovy® als injectievloeistof in een wegwerpspuit of injectiepen met 225 mg (1,5 ml met 150 mg/ml fremanezumab). De dosering is 1 keer in de maand 225 mg of 1 keer in de 3 maanden 675 mg. De officiële inkoopprijs voor een maandelijkse injectie is € 500,71.⁴⁰

Galcanezumab

Het gehumaniseerd monoklonaal IgG4-antilichaam Galcanezumab is door Eli Lilly geregistreerd onder de merknaam Emgality® als injectievloeistof in een injectiepen van 1 ml met 120 mg/ml. De dosering is 1 keer in de maand 120 mg met een oplaaddosis van 240 mg. De officiële inkoopprijs voor een maandelijkse injectie is € 450.⁴⁰

Kosten en vergoeding

Een behandeling met een CGRP-antagonist kost tussen de € 5.400 en € 6.000 per jaar. Dat is 16 tot 300 keer duurder dan het veel gebruikte topiramaat, dat bij een dagelijkse dosering van 25 tot 200 mg ongeveer € 20 tot € 325 per jaar kost, afhankelijk van het generieke of merkproduct.⁴⁰

Vanwege de aanzienlijke meerkosten, geschat op ongeveer € 73,5 miljoen, heeft het Zorginstituut Nederland (ZIN) geadviseerd de CGRP-antagonisten alleen onder voorwaarden toe te laten op bijlage 1A van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).⁴¹ Zij komen voor vergoeding in aanmerking indien medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is uitgesloten of behandeld bij volwassen patiënten met chronische migraine bij wie behandeling met 2 maanden topiramaat of valproïnezuur én 6 maanden botuline A toxine onvoldoende effectief is. Een behandeling wordt als onvoldoende effectief beschouwd indien het aantal maandelijkse migrainedagen met minder dan 30% is gedaald of er een intolerantie voor het middel is waargenomen. Daarnaast moeten door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie duidelijke start- en stopcriteria worden vastgelegd. Bij correcte toepassing van deze voorwaarden bedragen de meerkosten € 11,9 tot € 15,7 miljoen. Het ZIN concludeert uit een farmaco-economische analyse dat behandeling met fremanezumab onder bovengenoemde voorwaarden een kosteneffectieve behandeling lijkt, maar stelt ook dat er nog veel onzekerheden in deze analyse zijn. De gezamenlijke fabrikanten zijn van plan om ook vergoeding voor het gebruik bij patiënten met episodische migraine aan te vragen.⁴²

Migraine en pathofysiologie

Reeds in 1979 is door Moskowitz de trigeminovasculaire hypothese opgesteld.^{43,1} Bij een migraineaanval worden de trigeminovasculaire neuronen in het trigeminale ganglion, dat buiten het centrale zenuwstelsel ligt, door nog onbekende oorzaak geactiveerd. De afferente vezels van deze neuronen, die het centraal zenuwstelsel en de meningen met de daarin liggende vaten inner-

veren, geven vasoactieve peptiden af. De innervatie in het centraal zenuwstelsel loopt via de hersenstam, de spinale trigeminuskern en de thalamus naar de cortex, wat resulteert in de beleving van de migrainepijn en de symptomen van fotofobie, fonofobie, osmofobie (angst voor vieze geuren of lichaamsgeuren) en allodynie (pijn bij niet-pijnlijke pijn prikkel). De afgifte van de vasoactieve peptiden, PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide), CGRP (calcitonin gene-related peptide), substance-P en stikstofoxide draagt bij aan de neurogene inflammatie (dilatatie van de intracraniale arteriën en extravasatie) en de migrainepijn. Het CGRP-eiwit, dat uit 37 aminozuren bestaat, is een van de meest potente verwijders van intracraniale bloedvaten. De receptoren voor CGRP bevinden zich in het trigeminus ganglion en zijn neuronen.^{1,44}

De complexe pathofysiologie van de oorzaak van de migrainepijn lijkt niet alleen verklaard te kunnen worden door simpele vasodilatatie, dat lange tijd als enige oorzaak beschouwd is, maar ook door activering van nociceptoren en inflammatie.

Uitvoering migraine-onderzoek

De 'Clinical Trials Subcommittee' van de 'International Headache Society' (IHS) heeft richtlijnen voor het uitvoeren van onderzoek naar de preventieve behandeling van chronische migraine geformuleerd.⁴⁵ Hierin worden onder andere de volgende primaire uitkomstmaten aanbevolen:

- Verandering in het aantal migrainedagen (een dag met hoofdpijn gedurende tenminste 4 uur die voldoet aan de ICHD-3-criteria voor migraine of die succesvol is behandeld met een triptaan of ergotamine) per maand (MMD's).
- Verandering in het aantal 'responders' bij wie het aantal migrainedagen per maand met bijvoorbeeld 50% daalt (RR50).

Er zijn ook algemene inclusiecriteria beschreven:

- Patiënten, mannen en vrouwen, zijn tussen de 18 en 65 jaar oud.
- De migraine met of zonder aura voldoet aan de ICHD-3-criteria, bestaat al langer dan 1 jaar en is voor de leeftijd van 50 jaar begonnen.
- Patiënten hebben 15 of meer migraineaanvallen per maand. In de praktijk is veel preventief onderzoek uitgevoerd bij patiënten met episodische migraine.

Bij de uitvoering van preventief migraineonderzoek ligt het placebo-effect hoog en kan variëren van 14 tot 50%.⁴⁶ Dit komt door de nieuwe behandeling, nieuwe toedieningsweg, hoge verwachting van nieuwe patiënten en de vele contacten tijdens het onderzoek met artsen. In de studies^{16,19,23} waarbij patiënten twee tot vier falende preventieve therapieën hadden ontvangen, ligt het placebo-effect een factor 10 tot 15 lager dan in de studies met minder eerder falende therapieën, omdat de verwachtingen van deze patiënten veel lager liggen. Bij patiënten met episodische migraine is het placebo-effect ook lager dan bij patiënten met chronische migraine.

Onderzoeksdetails

Netwerk meta-analyse¹¹

Opzet: systematisch literatuuronderzoek en netwerk meta-analyse

Primaire eindpunt: verandering MMD's met of zonder gebruik van aanvalsmedicatie

Insluitingscriteria: gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met CGRP-antagonist bij patiënten met chronische migraine of episodische migraine

Belangrijk uitsluitingscriterium: niet-gerandomiseerd onderzoek

Aantal geanalyseerde artikelen: 510, waarvan 27 geïncludeerd

Aantal patiënten: 8.850 behandeld met een CGRP-antagonist, 5.395 met placebo

Kwaliteitsnormen toegepast: PRISMA met NMA-extensie, Cochrane handboek

Methode vaststellen risico op bias: Cochrane risk of bias assessment tool

Beperkingen genoemd door auteurs: vele onderzoeken vertonen bias en een matige vorm van heterogeniteit, er zijn geen directe vergelijkingen en de studieduur is kort

Financiering: niet gesponsord

Belangenverstremming: geen

Meta-analyse¹²

Opzet: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Primaire eindpunt: verandering van het percentage patiënten met tenminste 50% MMD-daling

Secundaire uitkomstmaat: verandering in het aantal maandelijks migraine of hoofdpijndagen

Insluitingscriteria: gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek met CGRP-antagonist, topiramaat of botuline A toxine bij patiënten met chronische migraine of episodische migraine

Belangrijk uitsluitingscriterium: JADAD-score (maat kwaliteit klinisch onderzoek) kleiner dan 3

Aantal geanalyseerde artikelen: 6.552, waarvan 32 geïncludeerd

Aantal patiënten: 17.763, waarvan 13.304 in onderzoeken met een CGRP-antagonist, 1.990 in onderzoeken met topiramaat en 2.469 in onderzoeken met botuline A toxine

Kwaliteitsnormen toegepast: PRISMA

Methoden vaststellen risico op bias: Cochrane risk of bias assessment tool

Beperkingen genoemd door auteurs: verschillen in studieduur, definitie van bijwerkingen en uitkomstmaten, sommige studies met klein patiëntenaantal, oude studies met topiramaat en botuline A toxine hebben matige heterogeniteit

Registratie protocol: Prospero: CRD42020222880

Financiering: niet gesponsord

Belangenverstremming: voor 2 van de 4 auteurs gemeld

'Likelihood to help or harm'-analyse¹³

Opzet: systematisch literatuuronderzoek en 'likelihood to help or harm'-analyse

Primaire eindpunt: verandering van het percentage patiënten met tenminste 50% MMD-daling

Belangrijke secundaire uitkomstmaat: percentage patiënten dat het onderzoek staakt vanwege bijwerkingen

Insluitingscriteria: fase 3-gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met CGRP-antagonist, topiramaat, propranolol of botuline A toxine voor migraineprofylaxe

Belangrijke uitsluitingscriterium: verhoogd risico op bias

Aantal geanalyseerde artikelen: 2.227, waarvan 19 geïncludeerd

Aantal patiënten: 11.419, waarvan 7.466 in onderzoeken met een CGRP-antagonist, 2.283 in onderzoeken met topiramaat, 1.384 in onderzoeken met botuline A toxine en 286 in onderzoek met propranolol

Kwaliteitsnormen toegepast: niet vermeld

Methoden vaststellen risico op bias: Cochrane revised risk of bias tool

Beperkingen genoemd door auteurs: LHH geeft indicatie over werkzaamheid en bijwerkingen, maar zijn geen vervanging voor direct vergelijkend onderzoek, 50% responder rate was niet altijd primaire uitkomstmaat, MMD daling soms gemeten als daling in hoofdpijndagen in plaats van migraine-dagen, verschillende studieduur

Financiering: niet gesponsord

Belangenverstremming: voor 2 van de 5 gemeld

Gerandomiseerde studie HER-MES¹⁰

Onderzoeksnaam: Head-to-head study of erenumab against topiramate – Migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered setting (HER-MES)

Opzet: gerandomiseerd dubbelblind dubbeldummy fase 4-onderzoek

Insluitingscriteria: patiënten met migraine, die nooit eerder migraineprofylaxe hebben gehad of bij wie maximaal drie eerdere behandelingen met profylaxe (bètablokker, amitriptyline, flunarizine) hebben gefaald

Belangrijk uitsluitingscriterium: patiënten die eerder valproïnezuur of botuline A toxine hebben gebruikt

Interventie: erenumab (70 mg of 140 mg per 4 weken) versus topiramaat (25 tot 100 mg per dag)

Primaire eindpunt en looptijd: aantal patiënten dat stopt met de medicatie als gevolg van een bijwerking in 24 weken durende onderzoek

Secundaire eindpunt: aantal patiënten bij wie meer dan 50% daling van het aantal maandelijks migrainedagen optreedt in de laatste 3 maanden

Beoogd patiëntenaantal en power: 750 patiënten, 90% power bij tweezijdige significantie van 5%

Randomisatie: 1:1 met gebruik van 'interactive response technology' en stratificatie per aantal maandelijks migrainedagen (4-7, 8-14, ≥ 15)

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat

Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken: 777, 86% vrouw, gemiddeld 41 jaar, 89% episodische migraine, 11% chronische migraine

Trialregistratie: NCT03828539

Financiering: Novartis

Belangenverstrengeling: 7 van de 11 auteurs

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 727 17 17
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629