

Monoklonale antilichamen voor migraine profylaxe □

- Onlangs zijn drie monoklonale antilichamen gecommmercialiseerd voor de profylactische behandeling van migraine: de zogenaamde anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen erenumab, galcanezumab en fremanezumab. Ze zijn vergund bij patiënten met een diagnose van migraine (met of zonder aura) of chronische migraine en met minstens vier migrainedagen per maand, maar worden in België enkel terugbetaald bij patiënten met minstens acht migrainedagen per maand en falen van minstens drie andere profylactische behandelingen.
 - De winst met een anti-CGRP monoklonaal antilichaam lijkt vergelijkbaar met die van andere profylactische behandelingen: van patiënten met episodische migraine (gemiddeld 7 à 9 migrainedagen per maand) ervaart 40 tot 60% minstens een halvering in het aantal migrainedagen per maand (versus 27 tot 39% met placebo); bij patiënten met chronische migraine (gemiddeld 16 à 19 migrainedagen per maand) is dit 28 tot 41% (versus 15 tot 23% met placebo).
 - Gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met falen van meerdere andere profylactische behandelingen (de doelgroep van de terugbetaling in België) zijn in de minderheid. In de beschikbare studies vertoont 30 tot 38% minstens een halvering in het aantal migrainedagen per maand met een anti-CGRP monoklonaal antilichaam (versus 9 tot 14% met placebo). Het is niet te voorspellen wie gunstig zal reageren op de behandeling.
 - Voorbijgaande reacties op de injectieplaats zijn de meest voorkomende ongewenste effecten in de klinische studies. Deze studies hebben geen ernstige ongewenste effecten aan het licht gebracht. Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met psychiatrische stoornissen werden wel uitgesloten, zodat extra voorzichtigheid geboden is bij gebruik van een anti-CGRP monoklonaal antilichaam in deze populatie. Gevallen van hypertensie zijn gemeld in een analyse van postmarketing gegevens over erenumab, dat als eerste op de markt gebracht is in de Verenigde Staten. Over de langetermijneffecten en -veiligheid van anti-CGRP monoklonale antilichamen is er nog niet veel gekend. Langetermijn follow-up studies hebben geen onverwachte ongewenste effecten aan het licht gebracht.
 - Conclusie van het BCFI: de anti-CGRP monoklonale antilichamen geven bij patiënten met migraine een beter effect dan placebo op korte termijn (3 à 6 maanden). Het is momenteel niet duidelijk welke patiënten het meeste baat zouden hebben bij een behandeling. Men kan zich afvragen of de winst in verhouding staat tot de hoge kostprijs. Die ligt vele malen hoger dan de kostprijs van andere geneesmiddelen geïndiceerd voor migraineprofylaxe en moet afgewogen worden tegen de maatschappelijke kost van ernstige migraine.
-
- De monoklonale antilichamen erenumab, galcanezumab en fremanezumab behoren tot een nieuwe klasse van geneesmiddelen die de werking van CGRP blokkeren, de zogenaamde anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) **monoklonale antilichamen**. Erenumab is een CGRP-receptor monoklonaal antilichaam¹, galcanezumab en fremanezumab zijn CGRP-peptide monoklonale antilichamen^{2, 3}. CGRP is een neuropeptide dat een rol speelt bij de pathofysiologie van migraine⁴.
 - Erenumab, galcanezumab en fremanezumab zijn vergund door het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA voor de **profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste vier migrainedagen per maand hebben**⁴⁻⁶. De toediening gebeurt via maandelijkse subcutane autoinjectie. Van fremanezumab bestaat ook een preparaat voor driemaandelijkse toediening.
 - In België is terugbetaling mogelijk voor patiënten die voldoen aan de diagnosecriteria van de *International Headache Society* (IHS)⁷ voor migraine (met of zonder aura) of chronische migraine, met gemiddeld **minstens 8 migrainedagen per maand en bij wie minstens 3 andere profylactische behandelingen gefaald hebben** (situatie op 01/07/2021). De medicatie is niet bedoeld voor patiënten met spanningshoofdpijn, aangezichtspijn van vasculaire oorsprong, trigeminusneuralgie of (migraineachtige) hoofdpijn door overgebruik van analgetica. Enkel een specialist (neuroloog of

neuropsychiater) kan deze middelen opstarten. Voor de details over de terugbetaling, zie bij de specialiteiten in het Repertorium.



Diagnosecriteria van de *International Headache Society (IHS)*⁷:

Migraine zonder aura: ten minste 5 hoofdpijnaanvallen met een duur tussen 4 en 72u en minstens twee van de volgende kenmerken: unilateraal; pulserend; matig tot heftig; verergering bij routine-inspanningen (bv wandelen of de trap opgaan). Tijdens de aanval moet er sprake zijn van misselijkheid/braken en/of van foto- en fonofobie.

Migraine met aura: ten minste twee aanvallen met één of meerdere aurasymptomen (visueel, sensorisch, spraak en/of taal, motorisch, hersenstam, retinaal) en ten minste drie van de volgende kenmerken: tenminste 1 symptoom breidt geleidelijk uit gedurende 5 minuten; twee of meer symptomen treden achter elkaar op; elk symptoom duurt 5 tot 60 minuten; ten minste één symptoom is unilateraal; ten minste 1 symptoom is positief (tintelingen, speldenprikken); de aura gaat gepaard met of wordt binnen de 60 minuten gevolgd door hoofdpijn.

Chronische migraine: minstens 15 dagen per maand hoofdpijn gedurende meer dan 3 maanden, waarbij de hoofdpijn minstens 8 dagen per maand de kenmerken aanneemt van migraine. Om recht te hebben op terugbetaling moeten ten minste de volgende profylactische behandelingen gefaald hebben, wegens een tolerantieprobleem of wegens onvoldoende respons (zijnde een reductie kleiner dan 50% van het aantal migrainedagen per maand tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling) ondanks toediening van een volledige en adequate behandelingskuur^{8,9}:

- ten minste een **bèta-blokker** (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol), tenzij in geval van contra-indicatie, én
- **topiramaat**, tenzij in geval van contra-indicatie, én
- ten minste één van de volgende behandelingen: **valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of botulinetoxine type A** voor chronische migraine

N.v.d.r. migraine profylaxe wordt enkel voor de volgende van hoger vermelde geneesmiddelen vermeld als indicatie in de SKP: de bèta-blokkers propranolol en metoprolol, topiramaat, amitriptyline, flunarizine (situatie op 01/07/2021).

- Voor een overzicht van de doeltreffendheid en veiligheid van de andere middelen die in België gebruikt worden bij migraineprofylaxe, zie hoofdstuk 10.9.2. in het Repertorium.

Werkzaamheid

- Vrijwel alle studies rapporteren als primair eindpunt het gemiddeld aantal migrainedagen per maand in vergelijking met de beginmeting, of het percentage patiënten met minstens 50% vermindering van het aantal migrainedagen per maand (50% *responder rate*), dit overeenkomstig de adviezen van de *International Headache Society* (IHS)^{10,11}.
- Anti-CGRP monoklonale antilichamen zijn werkzaam op korte termijn (3 à 6 maanden) bij de profylactische behandeling van migraine. Patiënten die een anti-CGRP monoklonaal antilichaam gebruiken, ervaren gemiddeld 1 à 3 migrainevrije dagen extra per maand, en 10 tot 20% méér gebruikers rapporteren substantiële verbetering in vergelijking met placebo. Er is nog geen overtuigend bewijs dat het effect superieur is aan andere medicatie voor migraineprofylaxe. Bij patiënten met falen van meerdere profylactische behandelingen bedraagt de winst 1,6 à 3,5 extra migrainevrije dagen per maand en 16 à 25% méér gebruikers rapporteren substantiële verbetering in vergelijking met placebo.
- Er is nog weinig gekend over de werkzaamheid op lange termijn, onder andere over het mogelijk verlies van effect door de vorming van antilichamen tegen de monoklonale antilichamen.
- De placebogecontroleerde studies zijn allemaal uitgevoerd bij volwassenen en de studieduur bedraagt 12 tot 26 weken. Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met psychiatrische stoornissen zijn geëxcludeerd.
- Bij gebrek aan gepubliceerde vergelijkende studies is de mogelijke meerwaarde van de anti-CGRP monoklonale antilichamen ten opzichte van andere profylactische medicatie niet in te schatten.

Erenumab

- **Episodische migraine:** de ARISE¹⁶ en de STRIVE¹⁵ studie onderzochten de werkzaamheid van erenumab bij volwassenen met episodische migraine (gemiddeld 8 migrainedagen per maand) over resp. 12 en 24 weken¹². Patiënten met falen van *meerdere* behandelingen kwamen niet in aanmerking voor deze studies. Erenumab resulteerde in 1 à 2 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. Met erenumab vertoonde 40 à 50% van de patiënten minstens een halvering in het aantal maandelijkse migrainedagen (secundair eindpunt), in vergelijking met 27 à 30% van de placebogroep.



In de ARISE¹⁶ studie (n = 577, duur 12 weken) en de STRIVE¹⁵ studie (n = 955, duur 24 weken) mochten patiënten met falen van eerdere migraineprofylaxe deelnemen, tenzij ze geen therapierespons vertoond hadden op *meer dan twee* verschillende klassen van medicatie voor migraine profylaxe. Gelijktijdig gebruik van één ander profylactisch geneesmiddel voor migraine in een stabiele dosering was toegelaten. De patiënten hadden gemiddeld 8 migrainedagen per maand bij studieaanvang.

Met erenumab 70 mg was het aantal migrainedagen per maand (primair eindpunt) sterker gedaald dan met placebo, met name 1 dag extra per maand zonder migraine t.o.v. placebo na 12 weken en 1,4 dagen extra per maand zonder migraine t.o.v. placebo na 12 tot 24 weken. Met erenumab 140 mg bedroeg de winst t.o.v. placebo na 12 tot 24 weken 1,9 dagen per maand. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 40% met erenumab 70 mg vs 30% met placebo in de eerste 12 weken en 43% vs 27% tussen 12 en 24 weken; met erenumab 140 mg was dit 50% tussen 12 en 24 weken.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 577 volwassenen met episodische migraine en gemiddeld 8 migrainedagen per maand (ARISE) ¹⁶ Behandelingsduur 12 weken	Erenumab 70 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-2,9 vs -1,8 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,0d (-1,6 tot -0,5)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	39,7% vs 29,5% Odds ratio (95% BI) 1,59 (1,12 tot 2,27)
RCT bij 955 volwassenen met episodische migraine en gemiddeld 8 migrainedagen per maand (STRIVE) ¹⁵ Behandelingsduur 24 weken	Erenumab 70 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-3,2 vs -1,8 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,4d (-1,9 tot -0,9)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden, secundair eindpunt)	43,3% vs 26,6% Odds ratio (95% BI) 2,13 (1,52 tot 2,98)
	Erenumab 140 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-3,7 vs -1,8 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,9d (-2,3 tot -1,4)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand in de laatste drie maanden, secundair eindpunt)	50% vs. 26,6% Odds ratio (95% BI) 2,81 (2,01 tot 3,94)

- **Chronische migraine:** in de studie bij patiënten met chronische migraine¹⁷ werden patiënten geëxcludeerd wanneer ze geen respons vertoond hadden op *minstens vier* geneesmiddelen voor migraine profylaxe. Patiënten die erenumab kregen, rapporteerden ongeveer 2,5 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 40 à 41% met erenumab vs. 23% met placebo.

+

Erenumab 70 mg of 140 mg werd vergeleken met placebo gedurende 12 weken bij 667 patiënten met chronische migraine en gemiddeld 18 migrainedagen per maand¹⁷. De patiënten mochten geen andere medicatie voor migraineprofylaxe gebruikt hebben kort voor de studie.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaten
RCT bij 667 volwassenen met chronische migraine en gemiddeld 18 migrainedagen per maand ¹⁷ Behandelingsduur 12 weken	Erenumab 70 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-6,6 vs -4,2 dagen Gem. verschil (95% BI) -2,5d (-3,5 tot -1,4)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	40% vs 23% Odds ratio (95% BI) 2,2 (1,5 tot 3,3)
	Erenumab 140 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand t.o.v. de basismeting (primair eindpunt)	-6,6 vs -4,2 dagen Gem. verschil (95% BI) -2,5d (-3,5 tot -1,4)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	41% vs 23% Odds ratio (95% BI) 2,3 (1,6 tot 3,5)

- **Studies uitsluitend bij patiënten met therapiefalen:** In de LIBERTY studie¹³ werden enkel patiënten met falen van meerdere profylactische behandelingen geïncludeerd. Minstens 30% vertoonde een halvering in het aantal maandelijkse migrainedagen (primair eindpunt) met erenumab, versus 8% met placebo. In de subgroep van patiënten met minstens drie gefaalde behandelingen (doelgroep van terugbetaling in België) werd een vergelijkbare winst gevonden. Het aantal migrainedagen per maand (secundair eindpunt) daalde met 1,8 na toediening van erenumab 140 mg versus met 0,2 na toediening van placebo. Zes procent van de patiënten was volledig vrij van migraine (secundair eindpunt) na 9 tot 12 weken behandeling met erenumab 140 mg, versus geen enkele patiënt in de placebogroep. In de open-label opvolging van deze studie werd het effect behouden bij het verder zetten van de behandeling gedurende een jaar.



De LIBERTY studie¹³ werd uitgevoerd bij 226 patiënten met falen (in termen van werkzaamheid en/of ongewenste effecten) van twee tot vier andere profylactische migrainemiddelen. Bij ongeveer de helft van de deelnemers was er sprake van falen van minstens drie andere behandelingen (de doelgroep van terugbetaling in België. De patiënten mochten geen medicatie voor migraine profylaxe gebruikt hebben kort voor de studie.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 226 volwassenen met episodische migraine en gemiddeld 9 migrainedagen per maand bij wie 2 tot 4 eerdere profylactische behandelingen gefaald hadden (LIBERTY) ¹³ Behandelingsduur 12 weken	Erenumab 140 mg vs placebo	Percentage responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, primair eindpunt)	30% vs 14% Odds ratio (95% BI) 2,7 (-5,2 tot -1,4)
		Verandering in het aantal migrainedagen per maand t.o.v. de basismetring (secundair eindpunt)	-1,8 vs -0,2 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,6d (-2,7 tot -0,5)

50% responder rate erenumab vs placebo volgens falen van eerdere behandelingen:

- maximum twee behandelingen gefaald: 37% vs 17%; OR 2,8 (95% 1,1 tot 7,3)
- minstens drie behandelingen gefaald: 26% vs 11%, OR 2,9 (95% BI 1,2 tot 7,0)

In de **open-label follow-up** van de LIBERTY studie nam het aantal patiënten met een daling van ≥50% in het aantal maandelijkse migrainedagen verder toe, tot bijna de helft van de patiënten na 1 jaar behandeling met erenumab. Er was geen informatie over het aantal patiënten die volledig migrainevrij werden. Het aantal migrainedagen was na 1 jaar behandeling gemiddeld met 3,7 dagen per maand gedaald ten opzichte van de basismetring. Vijftien procent van de patiënten had de behandeling stopgezet, in de helft van de gevallen door een gebrek aan effect. De ongewenste effecten waren vergelijkbaar met deze van de dubbelblinde fase. Minder dan 2% van de patiënten zette de behandeling stop in de open-label fase vanwege ongewenste effecten¹⁸.

Galcanezumab

- **Episodische migraine:** de werkzaamheid van galcanezumab werd onderzocht in twee placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies bij volwassenen met episodische migraine die gefaald hadden op *maximaal twee* andere profylactische behandelingen¹⁹. Galcanezumab resulteerde in ongeveer 2 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. De 50% responder rate (secundair eindpunt) bedroeg circa 60% met galcanezumab (versus 36 à 39% met placebo).



EVOLVE 1²⁰ en EVOLVE 2²¹: patiënten bij wie *meer dan twee* behandelingen voor migraine profylaxe gefaald hadden, werden geëxcludeerd. In beide studies was het aantal migrainedagen per maand het primaire eindpunt.

- In de EVOLVE 1 studie werden galcanezumab 120 mg en galcanezumab 240 mg vergeleken met placebo bij 862 patiënten gedurende 6 maanden. De deelnemers hadden gemiddeld 9 migrainedagen per maand en mochten geen medicatie voor migraine profylaxe genomen hebben kort voor de start van de studie.

Na zes maanden was het aantal maandelijkse migrainedagen (primair eindpunt) gedaald met 4,7

Na zes maanden was het aantal maandelijks migrainedagen (primair eindpunt) gedaald met 4,7 per maand voor galcanezumab 120 mg, met 4,6 per maand voor galcanezumab 240 mg en met 2,8 per maand voor placebo. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg resp. 61% met galcanezumab 120 mg, 62% met galcanezumab 240 mg en 39% met placebo.

- In de EVOLVE 2 studie werd 6 maanden behandeling met galcanezumab 120 of 240 mg vergeleken met placebo bij 915 patiënten. De deelnemers hadden gemiddeld 9 migrainedagen per maand. Zowel met de dosis van 120 mg als met de dosis van 240 mg werd een daling van 4,3 migrainedagen per maand (primair eindpunt) gerapporteerd over de volledige studieduur, in vergelijking met een daling van 2,3 dagen met placebo. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 59% met de dosis van 120 mg, 57% met de dosis van 240 mg en 36% met placebo.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 862 volwassenen met episodische migraine en gemiddeld 9 migrainedagen per maand (EVOLVE 1) ²⁰ Behandelingsduur 6 maanden	Galcanezumab 120 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,7 vs -2,8 dagen Gem. verschil -1,9d (p < 0,001)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	62,3% vs 38,6% Odds ratio (95% BI) 2,6 (2,0 tot 3,4)
	Galcanezumab 240 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,6 vs -2,8 dagen Gem. Verschil -1,8d (p < 0,001)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	60,9% vs 38,6% Odds ratio (95% BI) 2,5 (1,9 tot 3,2)
RCT bij 915 volwassenen met episodische migraine en gemiddeld 7 migrainedagen per maand (EVOLVE 2) ²¹ Behandelingsduur 6 maanden	Galcanezumab 120 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,3 vs -2,3 dagen Mean diff. (95% BI) -2,0 (-2,6 tot -1,5)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	59,3% vs 36% Odds ratio (95% BI) 2,60 (2,03 tot 3,32)
	Galcanezumab 240 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,3 vs -2,3 dagen Mean diff. (95% BI) -1,9 (-2,4 tot -1,4)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	56,5% vs 36% Odds ratio (95% BI) 2,31 (1,81 tot 2,96)

- **Chronische migraine:** de REGAIN studie²² onderzocht de werkzaamheid van galcanezumab bij volwassenen met chronische migraine (gemiddeld 19 migrainedagen per maand). Patiënten met falen van profylactische geneesmiddelen uit *meer dan drie* verschillende medicatieklassen kwamen niet in aanmerking. Drie maanden behandeling met galcanezumab resulteerde in een extra winst van ca. 2 migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. Bij 28% van de patiënten die galcanezumab kregen, werd minstens een halvering van het aantal maandelijks migrainedagen (secundair eindpunt) vastgesteld, versus bij 15% met placebo.

+

In de REGAIN studie werd galcanezumab 120 of 240 mg onderzocht bij 1 117 patiënten met chronische migraine. De patiënten hadden gemiddeld 19 migrainedagen per maand bij aanvang van de studie. Bij ongeveer 3 op 10 deelnemers waren 2 tot 3 eerdere profylactische behandelingen gefaald. De behandeling met galcanezumab (120 mg of 240 mg) duurde drie maanden.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 1 117 volwassenen met chronische migraine en gemiddeld 19 migrainedagen per maand (REGAIN) ²² Behandelingsduur 3 maanden	Galcanezumab 120 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-4,8 vs -2,7 dagen Gem. verschil (95% BI): -2,1d (-2,9 tot -1,3)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	27,6% vs 15,4% Odds ratio (95% BI) 2,1 (1,6 tot 2,8)
	Galcanezumab 240 mg vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-4,6 vs -2,7 dagen Gem. verschil (95% BI): -1,9d (-2,7 tot -1,1) 27,5% vs 15,4% Odds ratio (95% BI) 2,1 (1,6 tot 2,8)

- **Studies uitsluitend bij patiënten met therapiefalen:** de CONQUER studie^{23,24} vergeleek galcanezumab met placebo bij patiënten met episodische of chronische migraine (gemiddeld 13 migrainedagen per maand) en falen van *minstens twee* verschillende types behandeling voor migraineprofylaxe. Drie maanden behandeling met galcanezumab resulteerde in 3 extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. Een subgroepanalyse suggereerde meer effect naarmate meer andere behandelingen gefaald hadden. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 38% met galcanezumab versus 13% met placebo. Van de patiënten die galcanezumab kregen, was ongeveer 5% volledig migrainevrij (secundair eindpunt) versus geen enkele patiënt in de placebogroep.



Galcanezumab 120 mg (startdosis 240 mg) werd vergeleken met placebo bij 462 patiënten met episodische of chronische migraine en falen van 2 tot 4 verschillende medicatiegroepen voor migraineprofylaxe (CONQUER)²³⁻²⁴. De patiënten mochten geen andere medicatie voor migraine profylaxe nemen bij aanvang van de studie. Bij ongeveer vier op tien patiënten had medicatie uit minstens 3 medicatiegroepen gefaald. Het gemiddeld verschil in het aantal migrainedagen per maand tussen galcanezumab en placebo volgens falen van eerdere behandelingen was als volgt:

- twee behandelingen gefaald: -2,0 (95% BI -2,9 tot -1,0)
- drie behandelingen gefaald: -4,1 (95% BI -5,8 tot -2,4)
- vier behandelingen gefaald: -6,1 (95% BI -9,5 tot -2,8)

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 462 volwassenen (tot 75j) met episodische of chronische migraine en gemiddeld 13 migrainedagen per maand, bij wie 2 tot 4 eerdere behandelingen gefaald hadden (CONQUER) ^{23,24} Behandelingsduur 3 maanden	Galcanezumab 120 mg (startdosis 240 mg) vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-4,1 vs -1,0 dagen Gem. verschil (95% BI) -3,1d (-3,9 tot -2,3) 37,7% vs 13,3% Odds ratio (95% BI) 3,9 (2,7 tot 5,7)

Fremanezumab

- **Episodische migraine:** Een studie van twaalf weken onderzocht de werkzaamheid van fremanezumab bij patiënten met episodische migraine⁴⁴. Patiënten mochten gefaald hebben op andere profylactische behandelingen (uit maximaal één medicatieklasse). Fremanezumab resulteerde in ca. 1,5 extra migrainevrije dagen per maand in vergelijking met placebo. Minstens een halvering van het aantal migrainedagen per maand trad op bij 44 à 48% van de patiënten met fremanezumab en bij 28% met placebo.



In de studie bij patiënten met **episodische migraine** werd maandelijkse toediening van fremanezumab 225 mg of driemaandelijke toediening van fremanezumab 675 mg vergeleken met placebo. De patiënten hadden gemiddeld 9 migrainedagen per maand. Na maandelijkse toediening van fremanezumab daalde het aantal migrainedagen per maand (primair eindpunt) met 3,7, na driemaandelijke toediening met 3,4, en na placebo met 2,2, wat een winst van ongeveer 1,5 extra dagen zonder migraine opleverde. De 50% *responder rate* bedroeg 48% voor de maandelijkse dosis, 44% voor de driemaandelijke dosis en 28% voor placebo.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 875 volwassenen met episodische migraine en gemiddeld 9 migrainedagen per maand ¹⁴ Behandelingsduur 12 weken	Fremanezumab 1x/md (225 mg/md) vs placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-3,7 vs -2,2 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,5d (-2,01 tot -0,93) 47,7% vs 27,9% Gem. verschil (95% BI) 19,8% (12,0 tot 27,6)
	Fremanezumab 1x/3md (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo) vs maandelijks placebo	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt)	-3,4 vs -2,2 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,3d (-1,79 tot -0,72)
		% responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	44,4% vs 27,9% Gem. verschil (95% BI) 16,5% (8,9 tot 24,1)

- **Chronische migraine:** In de studie met fremanezumab bij chronische migraine²⁵, mochten patiënten deelnemen als ze gefaald hadden op profylactische behandelingen uit maximaal één medicatieklasse. Fremanezumab resulteerde in 2 extra hoofdpijnvrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo. De winst in aantal migrainedagen (secundair eindpunt) was vergelijkbaar. De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) voor het aantal hoofdpijndagen bedroeg 41% bij maandelijkse toediening van fremanezumab en 38% bij driemaandelijke toediening, versus 18% met placebo.

⊕

Voor fremanezumab in maandelijkse toediening werd vertrokken van eenzelfde startdosis als bij de driemaandelijke toediening (675 mg), en werd vervolgens maandelijks 225 mg fremanezumab toegediend. Een hoofdpijndag werd gedefinieerd als een dag met hoofdpijn die ten minste vier uren aanhield en op de piek minstens matig was, of een dag waarop een antimigrainemiddel (triptaan of ergotderivaat) gebruikt werd voor hoofdpijn.

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 1 130 volwassenen met chronische migraine en gemiddeld 13 hoofdpijndagen en 16 migrainedagen per maand ^{25,26} Behandelingsduur 12 weken	Fremanezumab 1x/md (startdosis 675 mg, vervolgens 225 mg/md) vs placebo	Verandering in het aantal hoofdpijndagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (\geq 50% daling in aantal hoofdpijndagen per maand, secundair eindpunt) Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (secundair eindpunt)	-4,6 vs -2,5 dagen Gem. verschil (95% BI) -2,1d (-2,76 tot -1,45) 40,8% vs 18,1% (p < 0,001) -5,0 vs -3,2 dagen Gem. verschil (SE) -1,8d (\pm 0,4)
	Fremanezumab 1x/3md vs placebo (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo)	Verandering in het aantal hoofdpijndagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (\geq 50% daling in aantal hoofdpijndagen per maand, secundair eindpunt) Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (secundair eindpunt)	-4,3 vs -2,5 dagen Gem. verschil (95% BI) -1,8d (-2,46 tot -1,15) 37,6% vs 18,1% (p < 0,001) -4,9 vs -3,2 dagen Gem. verschil (SE) -1,7d (\pm 0,4)

- **Studies uitsluitend bij patiënten met therapiefalen:** De FOCUS-studie onderzocht de werkzaamheid van fremanezumab bij patiënten met episodische of chronische migraine bij wie *meerdere* andere profylactische behandelingen gefaald hadden (gemiddeld 14 migrainedagen per maand)²⁷. Fremanezumab resulteerde in 3,1 à 3,5 dagen extra migrainevrije dagen per maand (primair eindpunt) in vergelijking met placebo (3,4 à 4,4 dagen winst bij patiënten met falen van minstens drie behandelingen, de doelgroep van terugbetaling in België). De 50% *responder rate* (secundair eindpunt) bedroeg 34% met fremanezumab versus 9% met placebo. Uit een exploratieve analyse bleek dat 1% van de patiënten die maandelijks fremanezumab kregen, volledig migrainevrij was versus geen enkele patiënt bij een behandeling met driemaandelijks fremanezumab of placebo.



Ongeveer 6 op de 10 deelnemers hadden chronische migraine. De patiënten kwamen in aanmerking wanneer profylactische middelen uit twee tot vier medicatieklassen gefaald hadden. Bij de helft van de patiënten waren profylactische middelen uit minstens drie verschillende medicatiegroepen uitgeprobeerd. Maandelijkse toediening van fremanezumab bestond uit een startdosis van 225 mg bij episodische migraine en van 675 mg bij chronische migraine. De dosis voor driemaandelijke toediening bedroeg 675 mg.

In een subgroepanalyse bij patiënten met falen van 2 à 3 medicatieklassen én valproïnezuur werden de volgende verschillen gevonden in aantal migrainedagen per maand tussen fremanezumab en placebo:

- fremanezumab maandelijks: -4,4 (95% BI -6,0 tot -2,8)
- fremanezumab driemaandelijks: -3,4 (95% BI -5,0 tot -1,8)

Studie	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaat
RCT bij 838 volwassenen met episodische of chronische migraine en gemiddeld 14 migrainedagen per maand bij wie 2 tot 4 eerdere behandelingen gefaald hadden (FOCUS) ²⁷ Behandelingsduur 12 weken	Fremanezumab 1x/md (episodische migraine 225 mg/md; chronische migraine 675 mg als eerste dosis, vervolgens 225 mg/md) vs placebo Fremanezumab 1x/3md (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo)	Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt) Verandering in het aantal migrainedagen per maand over de totale studieperiode (primair eindpunt) % responders (≥ 50% daling in aantal migrainedagen per maand, secundair eindpunt)	-4,1 vs -0,6 dagen Gem. verschil (95% BI): -3,5d (-4,2 tot -2,8) 34% vs 9% OR (95% BI) 5,8 (3,6 tot 9,5) -3,7 vs -0,6 dagen Gem. verschil (95% BI): -3,1d (-3,8 tot -2,4) 34% vs 9% OR (95% BI) 5,8 (3,6 tot 9,6)

Vergelijkende studies

We vonden geen gepubliceerde vergelijkende studies tussen de anti-CGRP monoklonale antilichamen onderling of met andere medicatie voor migraine profylaxe.

Veiligheid

Anti-CGRP monoklonale antilichamen lijken veilig in gebruik, maar gezien ze nog niet lang op de markt zijn, is hun veiligheidsprofiel minder goed gekend dan dat van de andere middelen voor migraineprofylaxe. Vooral bij personen met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en bij patiënten met psychiatrische stoornissen is voorzichtigheid aangewezen, omdat deze uit de klinische studies geweerd werden. Voorbijgaande reacties op de injectieplaats zijn het meest gerapporteerd. Een analyse van Amerikaanse farmacovigilantiegegevens suggereert een verhoogd risico van hypertensie met erenumab bij sommige patiënten. Ook voor galcanezumab en fremanezumab kan dergelijk risico niet uitgesloten worden.

Ongewenste effecten

- Reacties op de injectieplaats zijn frequent en gewoonlijk licht tot matig van aard. Pijn, erytheem en pruritus zijn gemeld bij 4 tot 6% van de patiënten met erenumab^{4,12}, bij ca. 10% met galcanezumab² en bij ca. 47% met fremazenumab²⁸.
- Gevallen van ernstige **overgevoeligheidsreacties** (angio-oedeem, anafylactische reacties, urticaria,...) zijn gemeld in postmarketing onderzoek^{4-6,29,30}. Omdat anti-CGRP monoklonale antilichamen een lange halfwaardetijd hebben (28 dagen voor erenumab, 27 voor galcanezumab en 31 dagen voor fremanezumab), kunnen overgevoeligheidsreacties lang aanhouden³¹.
- Andere vaak gerapporteerde ongewenste effecten ($\geq 1/100$ gebruikers) zijn:
 - Met erenumab^{4,12}: obstipatie, spierspasmen, pruritus.
 - Met galcanezumab^{5,19}: duizeligheid, myalgie, artralgie, obstipatie, pruritus, huiduitslag.
 - Met fremanezumab²⁶: duizeligheid, pruritus, bronchitis.
- Over de veiligheid van de anti-CGRP monoklonale antilichamen **op lange termijn** is vooralsnog weinig gekend. De gegevens uit enkele niet-placebogecontroleerde studies met een opvolgingsduur van 1 tot 5 jaar zijn geruststellend^{18,19,32-34}, maar deze zijn niet geschikt om zeldzame ongewenste effecten te detecteren.
- Een analyse van Amerikaanse farmacovigilantiegegevens vond gevallen van **arteriële hypertensie** met erenumab - waarvan sommige ernstig - ook bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hypertensie of andere cardiovasculaire risicofactoren, en dit kort na de opstart³⁵. Volgens een gepoolde analyse van placebogecontroleerde studies^{36,37} komt hypertensie niet vaker voor met erenumab (resp. 0,8% met erenumab 70 mg, 0,2% met erenumab 140 mg en 0,9% met placebo), maar gezien de exclusie van patiënten met een hoog cardiovasculair risico in deze studies kunnen de resultaten niet veralgemeend worden. Ook voor galcanezumab en fremanezumab kan dergelijk risico niet uitgesloten worden.



- Amerikaanse farmacovigilantiegegevens tussen 2018 en 2020 vermelden 61 gevallen van arteriële hypertensie na toediening van **erenumab** (even vaak bij een dosis van 70 mg als bij een dosis van 140 mg), waarvan 41 ernstig en 7 met hospitalisatie tot gevolg. In de helft van de gevallen trad de hypertensie op in de week volgend op de eerste injectie. In twee op drie gevallen was er geen voorgeschiedenis van hypertensie en de helft van de patiënten had geen cardiovasculaire risicofactoren. De gerapporteerde toename van de systolische en diastolische bloeddruk bedroeg mediaan respectievelijk 39 en 28 mm HG³⁸. In de V.S. werd als gevolg van deze meldingen een waarschuwing toegevoegd over het risico van hypertensie in de bijsluiters van erenumab³⁵. In de Europese farmacovigilantiedatabase zijn 81 gevallen van hypertensie gemeld met erenumab (laatst geraadpleegd op 21/06/2021), 3 hypertensieve crises en 2 "hypertensive urgencies").

- Met **galcanezumab** zijn 6 gevallen van hypertensie gemeld in de Europese farmacovigilantie database (laatst geraadpleegd op 21/06/2021).

- Met **fremanezumab** zijn enkele gevallen van hypertensieve crisis geobserveerd in de placebogecontroleerde studies^{26,39}. In de Europese farmacovigilantie database zijn 17 gevallen van hypertensie gemeld (laatst geraadpleegd op 21/06/2021) maar wordt er niet specifiek melding gemaakt van hypertensieve crises.

- Het feit dat **patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige cardiovasculaire aandoeningen** (CVA, TIA, DVT, enz...) werden uitgesloten uit de klinische studies maant aan tot voorzichtigheid in deze populatie. Van patiënten met migraine, voornamelijk patiënten met migraine met aura, is geweten dat

zij een verhoogd risico hebben van cardiovasculaire *events*⁴⁰.



- In een gepoolde analyse van 4 placebogecontroleerde studies met **erenumab** en hun open label *extension* zijn 4 cardiovasculaire events vastgesteld tijdens de open label behandeling met erenumab (waarvan 2 fataal). Volgens de onderzoekers was er in al deze gevallen een andere plausibele verklaring te vinden voor de events³⁷.

- In de studies met **galcanezumab** was het aantal cardiovasculaire events niet verschillend van placebo (<2% in beide groepen)^{41,42}.

- Met **fremanezumab** hadden enkele patiënten problemen gelieerd aan vasoconstrictie (hypertensieve crisis, koude extremiteiten en syndroom van Raynaud)³⁹. Ernstige cardiovasculaire events die optraden met fremanezumab waren diep-veneuze trombose (2 patiënten), TIA (1), hypertensie (1), "limb venous trombosis" (1), maar deze waren volgens de onderzoekers niet gerelateerd aan de medicatie²⁶.

- Bij migraine is er vaak sprake van co-morbiditeit van depressie en andere **stemmingsstoornissen**. Bij behandelingen met een mogelijk effect op de hersenen vereist de Amerikaanse FDA monitoring van psychiatrische ongewenste effecten, in het bijzonder van suïcide en depressie⁴⁰.

Bijzondere voorzorgen en contra-indicaties, interacties, zwangerschap en lactatie¹⁻⁶

- Contra-indicaties voor anti-CGRP monoklonale antilichamen zijn overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of een van de hulpstoffen.
- Er is volgens de SKP's geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornis (geen informatie over de dosering bij ernstige nier- of leverstoornis).
- Erenumab heeft geen invloed op CYP-enzymen of P-gp. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met galcanezumab en fremanezumab, maar op basis van de kenmerken van deze middelen worden geen farmacokinetische geneesmiddeleninteracties verwacht.
- Er zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten vastgesteld op de zwangerschap in dieronderzoek. De ervaring bij de mens is te beperkt om een uitspraak te doen over eventuele risico's. Uit voorzorg worden deze geneesmiddelen best vermeden tijdens de zwangerschap.

Commentaar van het BCFI

- Placebogecontroleerde studies met anti-CGRP monoklonale antilichamen voor migraineprofylaxe tonen een substantiële verbetering in het aantal migrainedagen bij 40 à 60% van de patiënten met episodische migraine en 30 tot 40% met chronische migraine. Dit effect lijkt vergelijkbaar met dat van andere geneesmiddelen die geregistreerd zijn voor migraine profylaxe. Een subgroep van patiënten heeft allicht baat bij deze nieuwe medicatie, maar het is niet duidelijk waarin 'responders' verschillen van 'non-responders'.
- Rechtstreeks vergelijkend onderzoek is nodig, naast bijkomend onderzoek bij patiënten met falen van andere behandelingen, om de plaats van de anti-CGRP monoklonale antilichamen in het beschikbare arsenaal van profylactische behandelingen beter te kunnen bepalen.
- Migrainelijders bij wie meerdere andere profylactische behandelingen gefaald hebben, kunnen baat hebben bij een behandeling met anti-CGRP monoklonale antilichamen. In de beschikbare studies met deze populatie van moeilijk te behandelen patiënten vertoont nog één op tien patiënten een placeborespons. Dertig tot 38% rapporteert een halvering van het aantal migrainedagen per maand met een anti-CGRP monoklonaal antilichaam, versus 9 à 14% met placebo. Hoewel elke dag zonder migraine winst betekent voor de patiënt, is het belangrijk om geen valse verwachtingen te creëren en duidelijk te maken dat er geen garantie is van effect en dat het geen curatieve behandeling betreft.
- Dat de anti-CGRP monoklonale antilichamen slechts eenmaal per maand (of per drie maanden in geval van fremanezumab) moeten toegediend worden, kan de therapietrouw mogelijk verbeteren.
- Men kan zich de vraag stellen of de hoge kostprijs van de anti-CGRP monoklonale antilichamen, die met ongeveer €500 per maand een veelvoud is van de kostprijs van andere middelen voor migraineprofylaxe, in verhouding staat tot de winst die ze opleveren. De maatschappelijke kost van ernstige migraine dient hierbij in rekening genomen te worden.
- Gezien migraine een chronische aandoening is, is de kans reëel dat de profylactische behandeling

jarenlang genomen zal worden. De placebogecontroleerde, klinische studies met de anti-CGRP monoklonale antilichamen duren hooguit 6 maanden, zodat er nog veel vraagtekens blijven over hun werkzaamheid en veiligheid bij langdurig gebruik. De bevindingen van enkele open-label studies met een opvolgingsduur van 1 tot 5 jaar zijn bemoedigend, maar enig voorbehoud is nodig omdat dergelijke studies gevoelig zijn aan bias. Bovendien ontbreken goed uitgevoerde studies over wat er gebeurt als de behandeling wordt stopgezet (bv. de mogelijkheid van rebound).

- De klinische studies hebben geen ernstige ongewenste effecten aan het licht gebracht. Bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met psychiatrische stoornissen is extra voorzichtigheid geboden, omdat deze uitgesloten zijn uit de studies. Het is aangewezen regelmatig de bloeddruk op te volgen, ook bij patiënten zonder gekende cardiovasculaire risico's. Gevallen van arteriële hypertensie zijn gesignaleerd in farmacovigilantieonderzoek met erenumab. Dit ongewenst effect is ook niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab.
- Wegens gebrek aan onderzoek is geen uitspraak mogelijk over de werkzaamheid en veiligheid van de anti-CGRP monoklonale antilichamen bij kinderen en adolescenten.

Bronnen

1. Heersche A, Bijlstra-Cramer MA. Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine. *Pharma Selecta* 2018;34:65-8.
2. Bruggeman RWG, Nagtegaal M. Galcanezumab; uitbreiding van het arsenaal. *Pharma Selecta* 2019;35:42-5.
3. Nagtegaal M, Van de Ven LI. Fremanezumab een nieuw tijdperk van profylactische migraine-middelen? *Pharma Selecta* 2019;35:94-7.
4. Aimovig® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
5. Emgality® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
6. Ajovy® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368949>.
8. Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. Ministerieel besluit van 16 juni 2021. <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/bsluit/2021/06/16/2021021062/staatsblad>.
9. Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. Ministerieel besluit van 16 juli 2021. <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/bsluit/2021/07/16/2021031869/staatsblad>
10. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2020;40:1026-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936>.
11. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018;38:815-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482>.
12. Anonymous. Erenumab. *Australian Prescriber* 2018;41:201-2. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/erenumab-for-migraine>.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet* 2018; Published Online October 22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0).
14. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
15. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2123-32. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705848>.
16. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38:1026-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29471679>.
17. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 2017;16:425-34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2).
18. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33910942>.
19. Anonymous. New drug: Galcanezumab for migraine. *Australian Prescriber* 2020;43:135-6. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/galcanezumab-for-migraine>.
20. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The evolve-1

- randomized clinical trial. JAMA Neurology 2018; Published online May 29. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>.
21. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018;38:1442-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848108>.
 22. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine. Neurology 2018;91:e2211-e21. <http://n.neurology.org/content/neurology/91/24/e2211.full.pdf>.
 23. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurol 2020;19:814-25.
 24. Rédaction Prescrire. Galcanézumab et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020;40:91-4.
 25. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. New England Journal of Medicine 2017;377:2113-22. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038>.
 26. EMA. EPAR-Assessment Report Ajovy®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>.
 27. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet 2019;394:1030-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
 28. Anonymous. Fremanezumab for migraine. Australian Prescriber 2020;43:68-9. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine>.
 29. Emgality (galcanezumab-gnim) full prescribing information. 2019. <https://pi.lilly.com/us/emgality-uspi.pdf>.
 30. Ajovy (fremanezumab-vfrm) injection (Full prescribing information). 2020. <https://www.ajovy.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf>.
 31. Anonymous. In Brief: Erenumab (Aimovig) Hypersensitivity. Med Lett Drugs Ther 2019;61:48. <https://secure.medicalletter.org/w1568e>.
 32. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. Neurology 2020;95:e2487-e99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913018>.
 33. NICE. Fremanezumab for preventing migraine. NICE Technology appraisal guidance 2020.
 34. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. Eur J Neurol 2021;28:1716-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400330>.
 35. Rédaction Prescrire. Érenumab : hypertensions artérielles. La Revue Prescrire 2021;41:352.
 36. Ogunlaja O. Erenumab Does Not Increase Risk for Vascular Events. NEJM J Watch 2021;February 4.
 37. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. Neurology 2020;94:e497-e510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31852816>.
 38. Anonymous. In brief: Hypertension with Erenumab (Aimovig). Med Lett Drugs Ther 2021;63:56. <https://secure.medicalletter.org/w1621e>.
 39. Rédaction Prescrire. Frémanézumab (Ajovy®) et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020.
 40. Loder EW, Robbins MS. Monoclonal antibodies for migraine prevention: Progress, but not a panacea. JAMA 2018;319:1985-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4852>.
 41. Anonymous. érenumab (AIMOVIG®) et prévention des crises de migraine. La Revue Précrire 2019;39:325-30.
 42. EMA. EPAR-Assessment Report Emgality®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.