

Erenumab versus topiramaat voor migraine profylaxe

Kernboodschap

Een studie gesponsord door de producent van erenumab, vergeleek dit monoklonaal antilichaam met topiramaat voor migraine profylaxe bij patiënten met ernstige migraine. Erenumab werd beter verdragen en was werkzamer dan topiramaat. Erenumab wordt in België enkel terugbetaald als minstens 3 andere profylactische middelen gefaald hebben. Topiramaat wordt enkel terugbetaald als de bèta-blokker propranolol gefaald heeft.

Deze eerste rechtstreeks vergelijkende studie tussen de nieuwe profylactische antimigrainemiddelen is interessant, maar bevat een aantal beperkingen waardoor het te vroeg is om hierop het beleid af te stemmen. Onafhankelijke studies zijn zeker wenselijk.

Waarom is deze studie belangrijk?

- In het Folia-artikel over de monoklonale antilichamen voor migraine profylaxe (augustus 2021) schreven we dat we de mogelijke meerwaarde van de anti-CGRP monoklonale antilichamen (erenumab, galcanezumab en fremanezumab) ten opzichte van andere profylactische medicatie niet konden inschatten wegens gebrek aan rechtstreeks vergelijkend onderzoek. Een recent overzichtsartikel van Geneesmiddelenbulletin¹ vermeldt een gerandomiseerde studie (HER-MES)² die gesponsord werd door de producent van erenumab. In dit artikel nemen we de resultaten van de studie verder onder de loep.

Opzet van de studie

- HER-MES is een dubbelblinde, dubbel placebo, gerandomiseerde, vergelijkende klinische studie, uitgevoerd in Duitse onderzoekscentra en gesponsord door de producent van erenumab.
- Personen kwamen in aanmerking voor de studie als ze tussen 18 en 65 jaar oud waren en minstens een jaar migraine hadden (met of zonder aura) met minstens 4 migrainedagen per maand. Patiënten die nog nooit medicatie voor migraine profylaxe genomen hadden, mochten deelnemen, evenals patiënten bij wie een behandeling met metoprolol, propranolol, amitriptyline of flunarizine gefaald had of niet in aanmerking kwam. Ze mochten echter voordien nog geen topiramaat, valproaat, botulinetoxine, of anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) medicatie genomen hebben. Andere exclusiecriteria waren o.a. een voorgeschiedenis van ernstige cardiovasculaire aandoeningen, majeure psychiatrische stoornis (bv. schizofrenie) en suïcidale ideaties/gedrag.
- Primair eindpunt was het percentage patiënten dat de behandeling met erenumab (subcutaan om de vier weken, dosering 70 of 140 mg) of topiramaat oraal (startdosering 25 mg/d, opgetitreerd tot 50 à 100 mg/d over maximaal 6 weken) stopzette tijdens de dubbelblinde studie (24 weken). Secundair eindpunt was het percentage patiënten met respons, gedefinieerd als een daling van $\geq 50\%$ in het aantal maandelijks migrainedagen in de laatste drie maanden.

Resultaten in het kort

- De studie includeerde 777 patiënten (86% vrouwen, gemiddelde leeftijd 41 jaar) met gemiddeld 10,4 migrainedagen ($11\% \geq 15$) per maand. Bijna 6 op de 10 deelnemers (59%) hadden nog nooit eerder profylactische migrainemedicatie genomen.
- Het risico van stopzetten van de medicatie door ongewenste effecten (primair eindpunt) lag beduidend hoger met topiramaat (39%) dan met erenumab (11%). Bij topiramaat waren paresthesiën de voornaamste aanleiding om te stoppen (10%), bij erenumab was dit vermoeidheid (2%). Ook rapporteerden meer patiënten ongewenste effecten met topiramaat dan met erenumab. Ernstige ongewenste effecten traden in beide groepen zelden op en er waren geen overlijdens.
- Erenumab gaf bij meer deelnemers therapierespons (secundair eindpunt) dan topiramaat: 55% versus 31% van de patiënten bereikte dit eindpunt in de laatste drie studiem maanden.



- De startdosis bedroeg 25 mg voor topiramaat en deze werd opgetitreerd over maximaal zes weken. Aan het eind van de titratieperiode nam 75% van de deelnemers een dagelijkse dosis van 100 mg, 8% nam 75 mg/d en 7% nam 50 mg/d (gemiddelde dagdosis 92 mg). Voor erenumab beslisten de onderzoekers welke patiënten een startdosis van 70 mg dan wel van 140 mg moesten krijgen. Ruim een op vier patiënten kreeg meteen 140 mg. Van de deelnemers die een startdosis van 70 mg erenumab kregen, werd bij 42% de dosis verhoogd tot 140 mg).
- De follow-up na 24 weken bedroeg 95%.
- Na 6 weken (einde titratieperiode voor topiramaat) had 26,6% van de patiënten in de topiramaatgroep de behandeling al gestopt, versus 8,3% in de erenumabgroep. In de laatste drie studiem maanden nam 89,2% van de patiënten in de erenumabgroep nog steeds de studiemedicatie, versus slechts 62,4% van de patiënten in de topiramaatgroep (RR stopzetten behandeling erenumab vs topiramaat 0,27 (95% BI 0,20 tot 0,37)).
- Het aantal migrainedagen in de laatste drie studiem maanden was minstens gehalveerd bij 55,4% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar erenumab, versus bij 31,2% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar topiramaat (RR 1,78 (95% BI 1,50 tot 2,11)).
- 81,2% van de patiënten die topiramaat namen, rapporteerde ongewenste effecten, versus 55,4% met erenumab. Paresthesieën gaven het vaakst aanleiding tot het stopzetten van topiramaat (ca. 10 % van de patiënten), gevolgd door aandachtsstoornis en negatieve effecten op de stemming. Met erenumab was de vaakst aangehaalde reden om te stoppen vermoeidheid (ca. 2%). Ernstige ongewenste effecten traden op bij 0,3% van de patiënten met erenumab versus bij 0,5% met topiramaat.

Beperkingen van de studie

- Het aantal patiënten dat de behandeling met topiramaat stopzette door ongewenste effecten (primair eindpunt in deze studie) bedroeg 39%, meer dan twee keer zoveel als de 18% waarvan de auteurs uitgingen bij het berekenen van de steekproefgrootte op basis van eerder onderzoek. Dat de dosis van topiramaat over hoogstens 6 weken mocht opgebouwd worden en dosisvermindering niet was toegelaten tijdens de studie, kan meegespeeld hebben. In de praktijk zal de arts immers de optimale dosis bepalen op geleide van de klinische respons en ongewenste effecten van de medicatie, zoals aanbevolen in de SKP.
- Dat er in de studie tot maximaal 100 mg mocht opgetitreerd worden, kan volgens de auteurs van de studie een rol gespeeld hebben in de lagere therapierespons (secundair eindpunt in deze studie) met topiramaat dan met erenumab. Sommige patiënten kunnen in de praktijk baat hebben bij een hogere dosis (tot 200 mg/d) en in klinische studies is een positieve dosis-respons relatie vastgesteld³ (hoewel bij sommige patiënten een dagelijkse dosis van 50 mg al voldoende kan zijn).
- De blinding is vermoedelijk bij een deel van de patiënten verbroken, omdat paresthesieën een herkenbaar ongewenst effect zijn van topiramaat en de patiënten informatie gekregen hadden over mogelijke ongewenste effecten van de studiemedicatie. Paresthesieën traden op bij 10% van de patiënten in de topiramaatgroep en waren het vaakst de aanleiding om de medicatie stop te zetten. Anderzijds rapporteerde ook in de erenumabgroep 4% van de patiënten paresthesieën, vermoedelijk door een nocebo effect.
- De auteurs geven in het artikel geen informatie over het gebruik van aanvalsmedicatie tijdens de studie, hoewel dit voorzien was in het studieprotocol. Een verschillend gebruik van aanvalsmedicatie in beide groepen kan een vertekend beeld geven van de werkzaamheid van profylactische medicatie.
- Het effect van de studiemedicatie is moeilijk te kwantificeren, omdat er geen placebogroep was om de resultaten mee te vergelijken.

Commentaar van het BCFI

- In de Belgische richtlijn Migraine (2013) worden de β -blokkers metoprolol en propranolol beschouwd als eerste keuze voor migraine profylaxe en komt topiramaat pas in aanmerking als β -blokkers gecontraïndiceerd zijn. Toen de Belgische richtlijn verscheen, was er nog geen sprake van de klasse

van de CGRP-remmers [Zie Repertorium 10.9.2, Folia augustus 2021 en Folia april 2023]. Die bieden nieuwe mogelijkheden voor patiënten bij wie andere profylactische behandelingen niet in aanmerking komen of onvoldoende werkzaam zijn.

- Topiramaat is met grote voorzichtigheid te gebruiken bij jonge vrouwen, en het is gecontra-indiceerd als migraineprofylaxe bij zwangere vrouwen en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken [zie Folia april 2023]. Ook monoklonale antilichamen worden uit voorzorg tijdens de zwangerschap best vermeden bij gebrek aan voldoende gegevens bij de mens [zie Repertorium 10.9.2.2].
- De auteurs van deze rechtstreeks vergelijkende RCT concluderen dat erenumab beter verdragen wordt en werkzamer is dan topiramaat. Ze onderzochten echter een geselecteerde populatie van patiënten met zeer ernstige migraine (gemiddeld 10 migrainedagen per maand). Daarnaast namen 6 op de 10 patiënten nog nooit eerder een profylactische behandeling. Dat is verrassend laag voor een populatie met zo'n ernstige migraine. Daarenboven wordt in de Belgische aanbeveling (2013) aanbevolen om eerst een beta-blokker te proberen (cfr. supra). Anti-CGRP monoklonale antilichamen worden in ons land alleen terugbetaald wanneer minstens drie andere profylactische behandelingen (o.a. topiramaat) gefaald hebben of niet in aanmerking komen [zie Folia augustus 2021]; topiramaat wordt alleen terugbetaald bij patiënten met onvoldoende respons of contra-indicaties voor propranolol (situatie op 01/05/2023).
- Het strikte titratieregime voor topiramaat kan een rol gespeeld hebben in de hoge uitval in die groep. Een pragmatische studie waarbij meer op geleide van de patiënt getitreerd wordt, is wenselijk.
- De beperktere werkzaamheid van topiramaat in vergelijking met erenumab kan overigens niet los gezien worden van de hogere uitval in de topiramaat groep. De patiënten mochten immers tijdens de dubbelblinde studie geen andere profylactische behandeling krijgen. Ook de patiënten die de studiemedicatie stopgezet hadden, werd geïnccludeerd in de effectiviteitsanalyse voor de laatste drie maanden (intention to treat analyse). Dit kan geleid hebben tot een onderschatting van het effect van topiramaat.
- Naast het risico-batenprofiel spelen ook het verschil in toedieningswijze (maandelijks injectie van erenumab versus dagelijkse orale inname van topiramaat) en kostprijs (erenumab is veel duurder) een rol in de keuze tussen erenumab en topiramaat.
- Een belangrijke vraag die niet beantwoord wordt in deze studie, is die over de veiligheid van anti-CGRP monoklonale antilichamen (en bij uitbreiding alle analoge producten) bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, vanwege het theoretisch risico op een vasoconstrictorisch effect. Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden namelijk uitgesloten (ook in de placebogecontroleerde studies over monoklonale antilichamen). Patiënten met majeure psychiatrische stoornissen werden eveneens uitgesloten. Post-marketing onderzoek dient meer duidelijkheid te geven over de werkzaamheid en veiligheid van anti-CGRP monoklonale antilichamen in dergelijke populaties.
- Voor meer informatie over de ongewenste effecten van beide middelen, zie het Repertorium 10.9.2.
- Deze eerste rechtstreeks vergelijkende studie tussen de nieuwe profylactische antimigrainemiddelen is interessant, maar het is te vroeg om hierop het beleid af te stemmen. Onafhankelijke studies zijn zeker wenselijk.

Specialiteitsnamen

- Erenumab: Aimovig® (zie Repertorium)
- Topiramaat: Topamax®; Topiramate (zie Repertorium)

Bronnen

1 Schwarz EP. Nieuwe geneesmiddelen voor migraineprofylaxe. Steeds minder een hoofdpijndossier. Geneesmiddelenbulletin 2022;56:1-8.

2 Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind,

active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia 2021; Nov 7:3331024211053571. doi: 10.1177/03331024211053571.

3 Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. PLoS ONE 2015; 10(7): e0130733. doi:10.1371/journal.pone.0130733

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.