



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2023030148

Datum 28 juli 2023
Betreft Pakketadvies eptinezumab (Vyepti®)

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

K.G. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023030148

Geachte heer Kuipers,

Hierbij adviseert Zorginstituut Nederland u over eptinezumab (Vyepti®) voor de behandeling van volwassen patiënten met therapieresistente chronische migraine (CM). Eptinezumab (Vyepti®) is een *intramuraal* geneesmiddel. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van eptinezumab (Vyepti®) in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat eptinezumab (Vyepti®) bij deze indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij is vastgesteld dat de therapeutische waarde van eptinezumab (Vyepti®) gelijk is aan de waarde van de 3 *extramuraal* CGRP-remmers [erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) & galcanezumab (Emgality®)], die onder specifieke voorwaarden zijn opgenomen in het GVS voor de behandeling van patiënten met therapieresistente CM. Deze middelen worden toegediend via een onderhuidse injectie [*subcutaan (s.c.)*]. Een patiënt kan dit thuis zelf doen. Eptinezumab (Vyepti®) moet in het ziekenhuis via een infuus intraveneus (i.v.) worden toegediend. Dit zal gepaard gaan met extra ziekenhuiskosten. Het Zorginstituut adviseert u het *intramuraal* eptinezumab (Vyepti®) op te nemen in het basispakket, mits de kosten van behandeling met eptinezumab (Vyepti®) niet hoger zijn dan de gemiddelde kosten van een behandeling met een van de 3 *extramuraal* CGRP-remmers. Hieronder licht ik het advies nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde verzekerde pakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft eptinezumab (Vyepti®) beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van wetenschap en praktijk. In dit

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen.

kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap & praktijk

Chronische migraine (CM) is gedefinieerd als minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn gedurende meer dan 3 maanden waarvan minstens 8 dagen migraine per maand. De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) '*Medicamenteuze behandeling van migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn*' vormt het uitgangspunt voor de farmacotherapeutische behandeling van CM.

Datum

28 juli 2023

Onze referentie

2023030148

Eptinezumab (Vyepti®) is geregistreerd voor de profylaxe van migraine bij volwassenen, die tenminste 4 migrainedagen per maand hebben. De registratiehouder claimt in de vergoedingsaanvraag dat eptinezumab (Vyepti®) een gelijke therapeutische waarde heeft als de CGRP-remmers, die al voor profylaxe van CM vergoed worden. Eptinezumab (Vyepti®) zou dan ook onder dezelfde voorwaarden vergoed moeten worden. Eptinezumab (Vyepti®) is onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies. Voor de vergelijking van eptinezumab (Vyepti®) met de al vergoede CGRP-remmers is uitgegaan van dezelfde aanpak als bij hun beoordeling in 2021; zie GVS-advies '*CGRP-remmers (...) bij de behandeling van chronische migraine*' d.d. 17 september 2021. De uitkomsten van de pooling van de daarbij relevante studies zijn vergeleken met de uitkomsten van de 3 gepoolde studies met eptinezumab (Vyepti®). De studieresultaten zijn daarna beoordeeld aan de hand van dezelfde cruciale uitkomstmaten, zoals 'vermindering van het aantal migrainedagen per maand', vermindering van het aantal dagen met acute aanvalsmedicatie per maand', en 'staken vanwege ongunstige effecten'. De effecten van eptinezumab (Vyepti®) komen overeen met de effecten van de 3 CGRP-remmers, die al voor profylaxe van CM vergoed worden. Evenals deze 3 CGRP-remmers geeft eptinezumab (Vyepti®) vergeleken met placebo noch meer ernstige bijwerkingen noch meer aanleiding tot staken van de behandeling vanwege bijwerkingen. Evenals bij de 3 al vergoede CGRP-remmers moet bij eptinezumab (Vyepti®) op grond van het werkingsmechanisme rekening gehouden worden met cardiovasculaire bijwerkingen. Op basis van deze analyse concludeert het Zorginstituut, daarin geadviseerd door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), dat eptinezumab (Vyepti®) bij de profylaxe van CM een gelijke waarde heeft als de 3, al vergoede CGRP-remmers; zie FT-rapport. Daarmee voldoet eptinezumab aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Budgetimpact

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), beroepsgroep en zorgverzekeraars verwachten dat patiënten met therapieresistente CM in het algemeen behandeling met de reeds vergoede CGRP-remmers vanwege het gebruiksgemak van zelfstandige onderhuidse toediening duurzaam zullen (blijven) verkiezen boven intraveneuze behandeling met eptinezumab (Vyepti®) in een ziekenhuis. Volgens de beroepsgroep compenseert de toediening per kwartaal dit nadeel onvoldoende. Op grond van deze maatschappelijk breed gedragen observatie schat het Zorginstituut dat bij vergoeding van eptinezumab (Vyepti®) als geneeskundige zorg onder exact dezelfde voorwaarden (incl. gelijke nettoprijs) als de extramurale CGRP-remmers de budgetimpact zeer beperkt zal zijn. Er is om die reden geen BIA uitgewerkt. Hierbij dient specifiek overwogen te worden dat *intramurale* behandeling met eptinezumab (Vyepti®) in een ziekenhuis hogere kosten met zich mee brengt dan extramurale behandeling met een CGRP-

remmer, die een patiënt zich thuis zelf toedient met een onderhuidse injectie.

Zorginstituut Nederland

Kosteneffectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (*gelijke therapeutische waarde*) van eptinezumab (Vyepti®) en de reeds vergoede CGRP-remmers heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Datum

28 juli 2023

Onze referentie

2023030148

Nadere voorwaarden en gepast gebruik afspraken

In overleg met de beroepsgroep (NVN) en de Nederlandse Hoofdpijnvereniging (NHV) is in 2021 bepaald dat de 3 extramuraal CGRP-remmers vergoed worden voor de profylaxe van CM bij volwassenen onder de volgende voorwaarden:

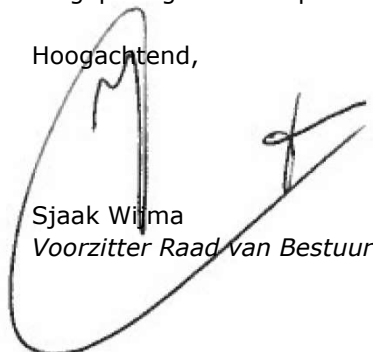
'uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder met CM na uitsluiten of behandeling van medicatieovergebruikshoofdpijn en na falen van profylactische behandeling met 1) minimaal 2 maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en 2) minimaal 2 pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol, tenzij het een verzekerde betreft met CM die op 17 september 2021 al in het kader van een managed access program met een CGRP-remmer werd behandeld.'

Aanvullend zijn vervolgens tussen zorgverzekeraars en de beroepsgroep (NVN) ook gepast-gebruik-afspraken (start-stopcriteria) gemaakt als voorwaarden voor vergoeding; zie FT-rapport, p. 12 - 13. In essentie berust de indicatiestelling voor de behandeling van CM met CGRP-remmers in dit kader bij een neuroloog met aandachtsgebied hoofdpijn. De NVN-richtlijn *'Medicamenteuze behandeling van migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn'* vormt het uitgangspunt voor farmacotherapeutische behandeling. De behandelend neuroloog monitort het effect daarvan met behulp van een hoofdpijndagboek voorafgaand aan en gedurende de behandeling. De behandeling wordt gedurende de eerste 6 maanden 3-maandelijks geëvalueerd en nadien minimaal jaarlijks. De behandeling wordt in samenspraak met de patiënt gestaakt indien er a) na 6 maanden geen afname is van het aantal migrainedagen met minimaal 30% gedurende tenminste de helft van het aantal maanden óf de patiënt zelf aangeeft onvoldoende baat te hebben; of b) sprake is van onacceptabele bijwerkingen/veiligheidsrisico.

Eindconclusie

Eptinezumab (Vyepti®) heeft een gelijke therapeutische waarde als de CGRP-remmers, die al voor profylaxe van CM vergoed worden. Daarmee voldoet het aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut adviseert u daarom eptinezumab (Vyepti®) op te nemen in het verzekerde pakket voor een gelijke nettoprijs (incl. ziekenhuiskosten) en onder exact dezelfde nadere voorwaarden en gepast-gebruik-afspraken.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport eptinezumab (Vyepti®) bij de behandeling van therapieresistente chronische migraine

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022023874
Volgnummer	2022034988
Contactpersoon	mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 18

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 29

3.5 Ervaring 31

3.6 Toepasbaarheid 32

3.7 Gebruiksgemak 32

4 Eindbeoordeling 35

4.1 Bespreking relevante aspecten 35

4.2 Eindconclusie 36

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 37

5.1 Oud advies 37

5.2 Nieuw advies 37

Bijlage 1: Zoekstrategie 39

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 41

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 51

Bijlage 5: Baselinekarakteristieken studies bij CM 53

Bijlage 5a: Verschillen in definities in de studies met CGRP-mAbs bij chronische migraine 55

Bijlage 6 Uitkomsten studies bij CM 57

Bijlage 6a: Uitkomsten (on)gunstige effecten in RCT's van eptinezumab, erenumab, fremanezumab en galcanezumab bij CM 57

Bijlage 6b Uitkomsten metanalyses van CGRP-mAbs bij CM 60

Bijlage 6c: Uitkomsten op functioneren en kwaliteit van leven bij therapieresistente CM in RCT's voor eptinezumab, erenumab, fremanezumab en galcanezumab 61

Literatuur 63

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AMD	Acute maandelijkse migrainedagen
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CM	chronische migraine
CSR	clinical study report
EM	episodische migraine
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IHS	International Headache Society
LSM	least squares mean
mAbs	monoklonale antilichamen
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MID	minimal important difference
MIDAS	Migraine Disability Assessment Questionnaire
MMD	Maandelijkse migrainedagen (monthly migraine days)
MOH	medicatieovergebruikshoofdpijn
MPFID	Migraine Physical Function Impact Diary
MSQ	Migraine-specific Quality of Life Questionnaire
MSQ-EF	Migraine-specific Quality of Life Questionnaire – Emotional Function
MSQ-RFP	Migraine-specific Quality of Life Questionnaire – Role Function Preventive
MSQ-RFR	Migraine-specific Quality of Life Questionnaire – Role Function Restrictive
NA	not applicable
NMA	network meta-analysis
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
PRO	Patient-reported outcome
QM	maandlijks (elke 4 weken)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SC	Subcutaan
SF-36	Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
WHO	World Health Organization

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van eptinezumab (Vyepti®) bij de behandeling van therapieresistente chronische migraine (CM). Eptinezumab is daarbij vergeleken met erenumab, fremanezumab en galcanezumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Eptinezumab is een vierde CGRP-mAb. Het moet i.v. in het ziekenhuis worden toegediend in tegenstelling tot de drie CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab en galcanezumab, die thuis subcutaan (s.c.) worden toegediend. Het heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als de s.c. CGRP-mAbs, die zijn opgenomen in het GVS voor behandeling van patiënten met therapieresistente CM. Deze middelen worden onder voorwaarden vergoed.

Eptinezumab kan als intramuraal middel niet zoals de s.c. CGRP-mAbs in het GVS worden opgenomen. Vanwege de te verwachten hoge kosten heeft de minister van VWS eptinezumab in de 'sluis voor dure geneesmiddelen' geplaatst.

Voor de vergelijking van eptinezumab met de s.c. CGRP-mAbs is uitgegaan van de aanpak in de eerdere beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente CM in 2021. Dit betreft een vergelijking in een brede populatie met overwegend CM en een vergelijking in subgroepen die de therapieresistente populatie in de PICO het best benadert.

Eptinezumab is in 3 RCT's onderzocht bij patiënten met overwegend CM; de s.c. CGRP-mAbs in 8 RCT's bij patiënten met overwegend CM.

De gepoolde uitkomsten van de 3 RCT's over eptinezumab zijn vergeleken met de uitkomsten van de pooling van de s.c. CGRP-mAbs uit de eerdere beoordeling in 2021 en een update daarvan.

Gunstige effecten

De beschikbare gegevens wijzen op een vergelijkbaar gunstig effect van eptinezumab en de s.c. CGRP-mAbs op de cruciale uitkomstmaten.

In de brede populatie met overwegend CM komt het effect van eptinezumab op de vermindering van het aantal dagen met migraine per maand (MMD) overeen met dat van de s.c. CGRP-mAbs. Het effect van eptinezumab op MMD in de subgroep die de PICO het best benadert (→ CM na falen van 2 - 4 eerdere groepen migraineprophylactica) is in kortdurend onderzoek vergelijkbaar met het effect van de s.c. CGRP-mAbs in deze subgroep.

Het effect van eptinezumab op het AMD is maar in één studie gemeten, en bleek daarbij vergelijkbaar tot numeriek lager dan het gepoolde effect van de s.c. CGRP-mAbs. De kans op tenminste 50% vermindering in MMD (voor placebo gecorrigeerd) is in de gepoolde RCT's met eptinezumab in grote lijnen vergelijkbaar met dat van de s.c. CGRP-mAbs.

Ongunstige effecten

Evenals een s.c. CGRP-mAb geeft eptinezumab in de geregistreerde doses op korte termijn niet meer ernstige bijwerkingen dan placebo. Evenals een s.c. CGRP-mAb geeft eptinezumab in de geregistreerde dosis ook niet meer aanleiding tot staken van de behandeling vanwege bijwerkingen dan placebo.

Ook in langer durende open-label-extensie studies tot 1 jaar lijken eptinezumab en

de s.c. CGRP-mAbs goed verdragen te worden. Het is nog niet duidelijk of patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis eptinezumab en s.c. CGRP-mAbs veilig kunnen gebruiken. Op grond van het werkingsmechanisme van CGRP-mAbs moet rekening gehouden worden met cardiovasculaire bijwerkingen.

Op basis van de data concludeert het Zorginstituut dat eptinezumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van s.c. CGRP-mAbs bij de profylaxe van therapieresistente CM bij volwassenen na uitsluiten of behandeling van MOH en na falen van profylactische behandeling met:

- 1) minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en
- 2) minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol.

Bij deze patiënten met therapieresistente CM voldoet eptinezumab daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling van status migrainosus valt hier niet onder.

Voor een doelmatige inzet van s.c. CGRP-mAbs zijn naast stringente startcriteria door zorgverzekeraars in overleg met de beroepsgroep ook stopcriteria als aanvullende vergoedingsvoorwaarden ingesteld.

Voor een doelmatige inzet van eptinezumab bij de profylaxe van therapieresistente CM dienen analoge start- en stopcriteria te worden gehanteerd. Een hindernis om dit op een vergelijkbare manier voor eptinezumab te realiseren is de procedureel problematische situatie dat deze vergelijkbare middelen in een ander vergoedingstraject zitten: de s.c. CGRP-mAbs zitten in het GVS en eptinezumab valt als intramuraal middel onder MSZ. Dit vereist daarom extra aandacht.

Hoewel momenteel de inzet van een 2^e CGRP-remmer na falen van een 1^e CGRP-remmer klinisch onderzocht wordt, ontbreekt het aan wetenschappelijk robuust klinisch bewijs dat dit een therapeutisch zinvolle interventie is. Het advies uit het FT rapport van de s.c. CGRP-mAbs bij CM^[1] om - na falen van een eerste CGRP-mAb - een proef met gebruik van een 2^e CGRP-mAb uit te sluiten, geldt daarom ook onverkort voor eptinezumab.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 12 juni 2023.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van eptinezumab bij therapieresistente chronische migraine t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling. Vanwege de te verwachten hoge kosten heeft de minister eptinezumab voor deze indicatie in de 'sluis voor dure geneesmiddelen' geplaatst.

<i>Stofnaam eptinezumab (Vyepti®) Concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml; flacon 100 ml</i>
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Gelijke therapeutisch waarde als de s.c. CGRP-mAbs voor volwassenen met CM na uitsluiten of behandeling van medicatieovergebruikshoofdpijn en na falen van profylactische behandeling met: 1) minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en 2) minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol.
<i>Doseringsadvies:</i> 100 mg i.v. infusie 1x/12 weken; sommige patiënten kunnen baat hebben van 300 mg i.v. infusie 1x/12 weken. Na verdunning gedurende 30 min toedienen.
<i>Samenstelling:</i> eptinezumab 100 mg/ml; flacon 100 ml
<i>Werkingsmechanisme:</i> 'Calcitonin gene-related peptide' (CGRP)-monoklonaal antilichaam (mAbs). Eptinezumab is een gehumaniseerd IgG1-antilichaam. Het bindt zich aan alfa- en beta-vormen van het CGRP-ligand, waardoor dit niet meer aan de CGRP-receptor kan binden. CGRP is een neuropeptide dat de nociceptieve signalering moduleert, en is een vasodilatator die in verband is gebracht met de pathofysiologie van migraine. Tijdens een migraineaanval is de CGRP-spiegel verhoogd. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend; men denkt dat een CGRP-mAbs door modulatie van het trigeminale systeem migraine kan voorkomen.
<i>Bijzonderheden:</i> De indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt is beperkter dan de geregistreerde indicatie. Er loopt een studie naar het effect van eptinezumab bij patiënten met CM en MOH: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05452239 . De geplande einddatum is 30 mei 2024.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Migraine is een vaak familiair voorkomende, neurovasculaire aandoening met heftige aanvalsgewijze, eenzijdige hoofdpijn. De hoofdpijnaanvallen kunnen 4 - 72 uur aanhouden en belemmeren de dagelijkse activiteiten.

Onderscheid moet worden gemaakt met o.a. spanningshoofdpijn, clusterhoofdpijn en medicatieovergebruikshoofdpijn naast hoofdpijn veroorzaakt door andere aandoeningen.

Er wordt ook onderscheid gemaakt tussen chronische en episodische migraine.

Chronische migraine (CM) is gedefinieerd als minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn gedurende > 3 maanden waarvan minstens 8 dagen migraine per maand.

Episodische migraine (EM) is gedefinieerd als minder dan 15 dagen per maand hoofdpijn, gemeten over een periode drie maanden. EM kan overgaan in CM.

De meeste patiënten met CM gebruiken teveel hoofdpijnmedicatie. Hierdoor gaat CM meestal samen met medicatieovergebruikshoofdpijn. Ook comorbide depressie komt vaak voor bij CM. Er lijkt een driehoeksrelatie te bestaan tussen chronificatie van migraine, depressie en medicatieovergebruik. Comorbide depressie en allodynie (een lichte pijnprikkel wordt als een heftige pijn ervaren) tijdens een migraine aanval zijn factoren die het risico op chronificatie van migraine verhogen.^[2]

Menstruele migraine is migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of max. twee dagen ervoor of erna en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Dit komt voor bij minder dan 10% van de vrouwen met migraine. Vaker treden ook aanvallen op tussen de menses en dan is sprake van 'menstruatie gerelateerde migraine'.^[2]

Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is een specifieke hoofdpijn veroorzaakt door overmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn. Dit betreft overmatig gebruik van paracetamol of NSAID's ≥ 15 dagen/maand of van triptanen, ergotamine, opiaten of een combinatie van gewone pijnstillers en triptanen ≥ 10 dagen/maand gedurende 3 maanden. Met name in de tweedelijnszorg is er een grote overlap (ong. 90%) van CM met MOH.^[2]

1.2.2

Symptomen en ernst

De migrainehoofdpijn is vaak pulserend, verergert bij inspanning en gaat vaak gepaard met misselijkheid en/of licht- of geluidsovergevoeligheid. Bij circa een derde van de patiënten kan de hoofdpijnaanval gepaard gaan (vóór of tijdens de aanval) met een aura. Dat is een reversibel focaal neurologisch symptoom dat zich kan uiten in één of meer neurologische symptomen zoals visusstoornissen (flikkerende sterretjes die zich over het gezichtsveld uitbreiden, donkere vlekken), en ook wel eenzijdige paresthesieën en/of een doof gevoel in de vingers en rond de mond. De hoofdpijn begint binnen een uur na het ontstaan van de aurasymptomen. Migraine met aura veroorzaakt waarschijnlijk alleen bij vrouwen een toename van de kans op een ischemisch CVA.

Daarnaast treden bij 20% van de patiënten op een dag tot twee uur vóór een aanval, zogenaamde prodromale verschijnselen op, zoals geeuwen, hyper- of hypoactiviteit, depressieve gevoelens, hypomane stemming, prikkelbaarheid of een stijve nek.^[3]

Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, stond migraine bij mensen onder de 50 jaar op de 3e plaats in de WHO ranglijst en op de Global Burden of Disease Study 2015 (GBD2015) van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen.^[2, 4] In het GBD onderzoek over 2019 staat hoofdpijn op de ranglijst voor ziektelast echter op de 15^e plaats (voor alle leeftijden). Hier is de ziektelast uitgedrukt in 'Disability Adjusted Life Years' (DALY's). Voor de leeftijdsgroep van 25 - 49 jaar staat hoofdpijn in dit onderzoek op de 5^e plaats.^[5]

Migraine staat op de RIVM-ranglijst van aandoeningen op basis van ziektelast (in 2018) op de 62^e plaats, waarbij de ziektelast is uitgedrukt in het aantal DALY's en 5.500 bedraagt.^[6] In een eerdere reactie op de rapporten over CM gaven NHV/NVN aan dat deze plaats samenhangt met een onderschatting van de prevalentie van migraine in huisartsenregistraties.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De 1-jaarsprevalentie van migraine in Europa is ongeveer 15% bij volwassenen; bij kinderen is deze ongeveer 5%.^[7, 8] In Nederland hebben ongeveer 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.^[2, 9]

Bij de meeste patiënten is er sprake van EM. Elk jaar transformeert 2,5% van de patiënten naar CM; dit proces noemt men 'migraine-chronificatie'. In Nederland gaat het om circa 50.000 patiënten per jaar.^[2] Per 2 jaar gaat bij 26% van de patiënten CM over in EM.^[8]

Bij 60% van vrouwen is een migraineaanval gerelateerd aan de menstruatie. De prevalentie van MOH in Nederland is 2,6%.^[2]

In 2021 waren er 283.800 patiënten met migraine bekend bij de huisarts: 60.300 mannen en 223.500 vrouwen. Dit komt overeen met 6,9 per 1.000 mannen en 25,3 per 1.000 vrouwen.^[6] De prevalentie is al jaren vrij stabiel. In 2019 waren er 279.900 prevalentie patiënten. Dit aantal is gebruikt in de eerdere rapporten over de CGRP-mAbs bij CM.

De incidentie en prevalentie van migraineprofylaxe is onduidelijk. Hierover zijn geen gegevens of betrouwbare schattingen bekend, alleen schattingen zonder gepubliceerde bronnen. ^[1]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De farmacotherapeutische behandeling van migraine is beschreven in de NVN richtlijn^[2] en de NHG-standaard (2021)^[3]. Bij de behandeling van migraine wordt onderscheid gemaakt tussen aanvals- en onderhoudsbehandeling (profylaxe). Volgens de NVN richtlijn en de NHG-standaard kan preventieve behandeling worden overwogen bij een aanvalsfrequentie van 2 of meer migraineaanvallen per maand (gedurende 3 maanden). Omdat migraineaanvallen 4 - 72 uur duren, voldoet de populatie met 4 of meer migrainedagen per maand hiermee aan het criterium voor migraineprofylaxe.

In de NHG standaard^[3] is het stappenplan bij migraineprofylaxe:

- 1 Candesartan of metoprolol (als bètablokker), beide voorkeurmiddelen.
- 2 Bij onvoldoende werkzaamheid of contra-indicatie het andere voorkeurmiddel
- 3 Amitriptyline komt op de derde plaats.
4. Een anti-epilepticum: topiramaat, valproïnezuur (tweedelijnszorg)
5. Flunarizine (tweedelijnszorg)

Het NHG adviseert het effect van een migraineproylacticum 3 maanden na volledige opbouw van de dosering te evalueren. Het NHG adviseert om bij een goed effect de behandeling gedurende 6 tot 12 maanden te continueren; en daarna de medicatie op proef af te bouwen. Indien de klachten weer toenemen adviseert het NHG de behandeling met het proylacticum te herstarten.

De NVN-richtlijn^[2] maakt onderscheid tussen de onderhoudsbehandeling van EM en CM. Bij CM adviseert de NVN richtlijn om eerst na te gaan of niet sprake is van MOH of cafeïne-overgebruik. MOH is gedefinieerd als overmatig gebruik van paracetamol of NSAID's ≥ 15 dagen/maand of van triptanen, ergotamine, opiaten ≥ 10 dagen per maand gedurende 3 maanden. Meer dan de helft van de patiënten met CM gebruikt overmatig hoofdpijnmedicatie; in de tweedelijnszorg naar schatting 90%.

In geval van MOH is het behandeladvies om eerst te stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2–3 maanden (detoxicatie). Na detoxificatie herevalueert men de primaire hoofdpijndiagnose en start men zo nodig profylaxe voor EM. Indien toch sprake is van CM start men met topiramaat of valproïnezuur.

Het schema bij profylactische behandeling van CM:

1. topiramaat, valproaat en
2. botulinetoxine A.

De NVN geeft als aanvullende voorwaarde voor het voorschrijven van botulinetoxine dat in eerdere behandeling ten minste 3 andere migraineprofylactica hebben gefaald. Bij CM is op vermindering van het aantal hoofdpijndagen per maand geen meerwaarde aangetoond van behandeling met atenolol of propranolol.

De s.c. CGRP-mAbs worden momenteel vergoed voor de profylaxe van CM bij volwassenen onder de volgende vergoedingsvoorwaarden:

'uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar en ouder met chronische migraine na uitsluiten of behandeling van MOH en na falen van profylactische behandeling met:

- 1) *minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en*
- 2) *minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol, tenzij het een verzekerde betreft met chronische migraine die op 17 september 2021 al in het kader van een managed access program met een CGRP-mAbs werd behandeld.'*

Aanvullend zijn in overleg tussen zorgverzekeraars en neurologen de volgende gepast-gebruik-afspraken (start-stopcriteria)*¹ als voorwaarden voor vergoeding afgesproken^[10]:

1. De indicatiestelling voor de behandeling van chronische migraine met CGRP-remmers wordt gesteld door een neuroloog met aandachtsgebied hoofdpijn.
2. Overmatig gebruik van acute medicatie (aanvalsbehandeling), gedefinieerd volgens de ICHD-3 criteria, dient uitgesloten dan wel volgens de NVN richtlijn behandeld te zijn. Wanneer er ondanks een adequaat uitgevoerde onttrekking in het verleden geen conversie naar episodische migraine is geweest, dan hoeft er geen nieuwe onttrekking plaats te vinden voordat er met CGRP-remmers behandeld mag worden.
3. Behandelingen volgens de richtlijn met (in ieder geval) valproaat of topiramaat hebben gefaald of zijn gecontra-indiceerd. Onder falen zijn inbegrepen:
 - a. Onvoldoende verbetering ondanks adequate dosering en duur van de behandeling volgens de NVN richtlijn;
 - b. Onacceptabele bijwerkingen.
4. Falen van of contra-indicatie voor de behandeling met botulinetoxine-A volgens PREEMPT protocol (minimaal 2 aaneengesloten cycli van elk 3 maanden).
5. Het effect van de behandeling met CGRP-remmers wordt gemonitord door een neuroloog met aandachtsgebied hoofdpijn met behulp van een hoofdpijndagboek voorafgaand aan en gedurende de behandeling. De behandeling wordt gedurende de eerste 6 maanden 3-maandelijks geëvalueerd en nadien minimaal jaarlijks.
6. De behandeling wordt in samenspraak met de patiënt gestaakt indien:
 - a. Na 6 maanden er geen afname is van het aantal migrainedagen met minimaal 30% gedurende ten minste de helft van het aantal maanden óf de patiënt zelf aangeeft onvoldoende baat te hebben;
 - b. Er sprake is van onacceptabele bijwerkingen/veiligheidsrisico.

¹ * Criteria zoals bedoeld in de brief van het Zorginstituut van 17 september 2021 aan Staatssecretaris Blokhuis (referentie 2021017995)

De claim in de huidige vergoedingsaanvraag voor eptinezumab:

"Eptinezumab heeft een gelijke therapeutische waarde als de subcutane CGRP-remmers voor volwassenen met chronische migraine na uitsluiting of behandeling van MOH en na falen van profylactische behandeling met a) minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en b) minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens het PREEMPT protocol."

In een *scoping* gaf de NVN (30 augustus 2022) aan dat de indicatie en het veiligheidsprofiel van eptinezumab vergelijkbaar zijn met die van s.c. CGRP-mAbs en dat kan worden uitgegaan van een groepseffect van CGRP-mAbs. De NVN verwacht dat de plaats in de klinische praktijk daarom bepaald zal worden door gebruiksgemak, vergoedingsvoorwaarden, kosten en kostensegment (intra- of extramuraal). De inschatting voor gebruiksgemak is dat i.v. toediening beduidend onvriendelijker is, en dat de toediening per kwartaal dat nadeel onvoldoende compenseert. De 'time-to-onset-of-action' voor s.c. CGRP-mAbs is in het algemeen kort, namelijk sneller dan 1 week. De nog kortere 'time-to-onset-of-action' van eptinezumab is volgens de NVN alleen van meerwaarde bij een kleine subgroep patiënten met een ernstige of aanhoudende migraine-aanval (status migrainosus) op de SEH, wanneer andere behandelingen gefaald hebben en profylaxe is aangewezen. Voor deze indicatie is er geen evidence based behandeling en schieten de huidige behandelingen tekort. Naar schatting gaat het om ongeveer 100 behandelingen per jaar in Nederland.

Op de vraag van het Zorginstituut of de registratiehouder Lundbeck deze toepassing nu of in de toekomst als indicatie wilde claimen, reageerde Lundbeck als volgt: *'Eptinezumab is uitsluitend geregistreerd voor de profylaxe van een migraine-aanval en is niet geregistreerd voor de acute behandeling van een migraine-aanval. De acute behandeling van status migrainosus valt dus onder 'off label'-gebruik. Indien na behandeling van de acute aanval nog profylaxe nodig is, dan valt dit onder de in dit dossier door ons ingediende claim'.*

Deze indicatie valt daarmee buiten deze beoordeling. Een RCT-studie met eptinezumab bij status migrainosus is gaande. ^[11]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet eptinezumab (Vyepti®) bij therapieresistente chronische migraine aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met CM <i>na een gedocumenteerde adequate onttrekking</i> van medicatieovergebruik en die hebben gefaald op topiramaat/valproaat én botulinetoxine A.
Interventie	i.v. eptinezumab 100 mg/300 mg 1x/3 mnd
Controle-interventie	s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> • Vermindering van het aantal migraineaanvallen/maand • Vermindering van het aantal migrainedagen/maand • Vermindering van het aantal dagen met acute aanvalsmedicatie/maand • Staken vanwege ongunstige effecten (alle typen) • Ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling toegeschreven konden worden (alle typen) <p>Belangrijk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwaliteit van leven* (zoals o.a. gemeten met EQ-5D en MSQ)
Relevante follow-up duur	-Meerdere jaren om de veiligheid van langdurige behandeling met de CGRP-mAbs aan te tonen - Om een effect op het aantal migraineaanvallen en het aantal migrainedagen per maand te kunnen aantonen is een behandelduur van ten minste 3 maanden nodig
Studiedesign	RCT

* De NVN gaf in de scoping van 30 augustus 2022 over de nieuwe migrainemiddelen aan meer gewicht te willen toekennen aan de verbetering van welzijn, kwaliteit van leven en arbeidsparticipatie, gebaseerd op de indrukken van patiënt en behandelaar. Dit sluit beter aan op de staande praktijk van evaluatie van migraineprofylaxe en de wens van veel patiënten om niet voortdurend geconfronteerd te moeten worden met hun ziekte. Voor de vergelijking van eptinezumab met de s.c. CGRP-mAbs wil het Zorginstituut in deze beoordeling in principe niet afwijken van de eerdere aanpak bij CM. Kwaliteit van leven blijft daarom een belangrijke uitkomstmaat. Wel richt dit rapport zich meer op uitkomstmaten als functioneren en kwaliteit van leven; zie bijlage 6c.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

2.1.1 Vermindering van het aantal migrainedagen/maand (MMD)

In de meeste studies met CGRP-mAbs bij therapieresistente/moeilijk te behandelen EM was de gemiddelde vermindering in het aantal MMD de primaire uitkomstmaat. De gehanteerde definitie voor migrainedagen was in de verschillende studies niet

overall gelijk; zie bijlage 5a over definities.

Klinische relevantiegrens: In de eerdere beoordeling van s.c. CGRP-mAbs bij CM is uitgegaan van het toen afgegeven NVN-advies om op groepsniveau een gemiddelde vermindering van ten minste 30% in aantal migrainedagen ten opzichte van baseline versus placebo als klinisch relevant (MCID) te beschouwen (een gemiddelde therapeutische winst t.o.v. placebo van 30%).^[12, 13] De NVN gaf echter in de scoping van 30 augustus 2022 over de nieuwe migrainemiddelen voor CM als nieuwe MCID aan: een gemiddelde reductie van ten minste 30% in MMD of MHD gedurende minimaal 3 van 6 maanden. Die MCID is ook als stopcriterium door neurologen met zorgverzekeraars afgesproken en als zodanig opgenomen in de vergoedingsvoorwaarden voor s.c. CGRP-mAbs voor CM. In de klinische studies, die geïnccludeerd zijn, wordt alleen een grens van ten minste 50% vermindering in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gehanteerd.

Vermindering van het aantal hoofdpijndagen/maand (MHD)

De gemiddelde vermindering in het aantal hoofdpijndagen per maand ten opzichte van baseline versus placebo (MHD) was in de meeste studies met de CGRP-mAbs een secundaire uitkomstmaat. De gehanteerde definitie was in de verschillende studies niet overall gelijk; zie bijlage 5a over definities.

Vermindering van het aantal dagen met acute aanvalsmedicatie/maand

Vermindering van het aantal dagen met acute aanvalsmedicatie ten opzichte van baseline versus placebo was in alle studies een secundaire uitkomstmaat. *Klinische relevantiegrens:* is niet vastgesteld. In analogie met de MMD en MHD kan ook gekozen worden voor een gemiddelde vermindering van ten minste 30% gedurende minimaal 3 van 6 maanden ten opzichte van baseline versus placebo.

Kwaliteit van leven (QoL) en effect op het dagelijks functioneren

Gebruikte schalen/vragenlijsten in de migraine studies zijn o.a. de

- Headache Impact Test 6-item (HIT-6) score,
- EQ-5D,
- Migraine Disability Assessment score (MIDAS),
- Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)-score; bv MSQ-Role Function-Restrictive domein (MSQ-RFR)

HIT-6 is een zelf in te vullen gezondheidsinstrument met 6 domeinen (ernst van de hoofdpijn, effect op dagelijkse activiteiten, behoefte om te liggen, te moe om te werken, de mate van geïrriteerdheid over de hoofdpijn, effect op concentratie). De laatste 3 items hebben een recall periode van 4 weken; die voor de eerste 3 items is niet gespecificeerd. HIT kent 4 graden: graad I = weinig of geen impact (scores <49); graad II = lichte impact (scores van 50-55); graad III = substantiële impact (scores van 56-59); en graad IV = ernstige impact (scores van 60-78 of meer). Een afname van tenminste 1,5 punten wordt gezien als een minimaal klinisch relevant verschil bij EM en -2,3 bij CM.^[14]

EQ-5D is ook een door de patiënt in te vullen vragenlijst met een recall van 1 dag. Het bestaat uit 2 delen: een index- en een VAS-score. De QoL van migrainepatiënten met ≥ 4 hoofdpijndagen per maand gemeten als EQ-5D-3L health index score was 0,68 en daarmee lager dan bij mensen zonder migraine met een score van 0,81.^[15] De score is lager bij toenemende ernst van de migrainepijn. Ernstige migrainepijn scoorde in een studie lager dan dood.^[16]

De **MIDAS**-test kwantificeert hoofdpijn-gerelateerde invaliditeit over een periode van 3 maanden. De test bestaat uit 5 items die het aantal dagen weergeven met afwezigheid van werk, of met verminderde productiviteit op het werk of thuis, of het missen van sociale evenementen. Een hogere waarde duidt op een grotere invaliditeit en de scores variëren van 0 tot 270. Voor de MIDAS zijn categorische graden gedefinieerd: graad I = weinig of geen invaliditeit (scores van 0-5); graad II = lichte invaliditeit (scores van 6-10); graad III = matige invaliditeit (scores van 11-20); en graad IV = ernstige invaliditeit (scores van 21 of meer; zeer ernstige functiebeperking (B) bij >40).

De **MSQ** (versie 2.1) is een zelf in te vullen vragenlijst om fysieke en emotionele beperkingen inzichtelijk te maken, die specifiek van belang zijn voor mensen met migraine. Het beoordeelt het effect van migraine op werk of dagelijkse activiteiten, relaties met familie en vrienden, vrije tijd, productiviteit, concentratie, energie, vermoeidheid en gevoelens. Het bestaat uit 14 items verspreid over 3 domeinen. Elke dimensie wordt onafhankelijk gescoord: (1) Rolfunctie-Restrictief (RFR); (2) Rolfunctie-Preventief (RFP); en (3) Emotionele Functie (EF). Het RFR-domein heeft 7 items die de mate meten waarin migraine het uitvoeren van gebruikelijke activiteiten beperkt. Het RFP-domein heeft 4 items die de mate meten waarin migraine het uitvoeren van gebruikelijke activiteiten onderbreekt of stopt. Het EF-domein heeft 3 items over gevoelens van frustratie en hulpeloosheid als gevolg van migraine. Deelnemers beoordeelden de items op een 6-punts geordende-categorische schaal; antwoordkeuzes varieerden van "nooit" tot "altijd". De MSQ domeinen en totale ruwe scores werden getransformeerd naar een score van 0-100, waarbij 100 de beste functionele gezondheidsstatus aangaf. Een positieve verandering in de scores duidt op een functionele verbetering. De MSQ heeft een recall periode van 4 weken. Minimaal belangrijke verschillen (MID) ten opzichte van de uitgangssituatie (individueel niveau, binnen een groep) voor MSQ-RFR = +10,9; voor MSQ-RFP = +8,3; voor MSQEF = +12,2).^[17]

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert het Zorginstituut de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

Verschillen in definities in de studies

Bij migrainehoofdpijn verschillen de definities o.a. in de duur van de hoofdpijn: ten minste **4 uur** continu (bij Tepper, 2017; HALO-CM; FOCUS; Bigal, 2015; Takeshima, 2021) **of** ten minste **een half uur** (bij DELIVER, REGAIN, CONQUER); zie bijlage 5a. Echter omdat in alle studies, behalve CONQUER en DELIVER, in de definitie van migrainedag ook de dagen met inname van aanvalsmedicatie in de definitie was opgenomen is het de vraag of dit tot grote verschillen in betekenis leidt. Als een patiënt migraine-specifieke medicatie innam tijdens een aura of om hoofdpijn op een kalenderdag te behandelen, kon deze dag immers ook worden geteld als een migrainedag, ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen.

Bijlage 5a geeft een overzicht van verschillen in de definities in de studies met CGRP-mAbs bij CM: van dagen met migraine, dagen met hoofdpijn en falen van de behandeling.

2.2

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over eptinezumab en erenumab, fremanezumab en galcanezumab bij

therapieresistente CM. In april 2023 is een update van deze literatuursearch gedaan. De zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC's) van de registratiedossiers en de European Public Assessment Reports (EPARs) van de European Medicines Agency (EMA) van de 4 CGRP-mAbs.

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- RCT's die voldoen aan de PICO, nl. direct vergelijkende studies met eptinezumab vs. een s.c. CGRP-mAbs; systematische reviews met meta-analyse die voldoen aan de PICO.
- Indien geen direct vergelijkende studies/ meta-analyses werden gevonden: RCT's en/of meta-analyses met eptinezumab t.o.v. placebo die op de C na voldoen aan de PICO; en ook RCT's en/of meta-analyses met s.c. CGRP-mAbs vs. placebo; om zo een indirecte vergelijking te maken.
- Indien voor 1 of 2 van de indirecte armen geen meta-analyses/RCT's werden gevonden die voldoen aan de PICO: extrapolatie vanuit meta-analyses/RCT's met een zo goed mogelijke benadering van de PICO, indien nodig en beschikbaar ondersteund met aanvullende studies om de benodigde extrapolaties te kunnen onderbouwen.

In de eerdere beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs zijn geen meta-analyse en/of studies gevonden specifiek gericht op de gevraagde populatie die had gefaald op eerdere behandeling met topiramaat/valproaat en botulinetoxine A, en evenmin studies gericht op een populatie met alleen een falende botulinetoxinebehandeling. Daarom is bij de selectie een breder inclusie criterium gehanteerd. Toen zijn RCT's geïnccludeerd die een brede populatie met chronische migraine (CM) bestudeerden. Voor deze beoordeling is een vergelijkbaar brede inclusie van studies met eptinezumab gedaan. En voor de s.c. CGRP-mAbs is de literatuursearch geüpdatet.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- RCT's met gericht op een populatie met overwegend patiënten met chronische migraine.
- Congresbijdragen; Abstracts
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

- Er zijn geen RCT's of systematische reviews met meta-analyse gevonden over de CGRP-mAbs (incl. eptinezumab), die helemaal voldoen aan de PICO.
- Er is geen direct vergelijkende studie van eptinezumab vs. een van de s.c. CGRP-mAbs gevonden.
- Er zijn voor eptinezumab alleen 3 RCT's gevonden die deels aansloten op de inclusiecriteria in 2^e en 3^e instantie (zie § 2.3): Dodick 2019, PROMISE-2 en DELIVER. Dit zijn RCT's waarin eptinezumab bij (deels) CM is vergeleken met placebo.
- Analooq aan de eerdere beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs is daarom gekozen voor een bredere inclusie: RCT's die een brede populatie met chronische migraine (CM) bestudeerden en waarvan een deel uit patiënten bestond die hadden gefaald op meerdere profylactica. Met name is gezocht naar gegevens bij de subpopulatie die eerder met botulinetoxine was behandeld.
- In de update van de literatuur over de s.c. CGRP-mAbs is evenmin een meta-analyse of NMA gevonden, die aansluit bij de PICO. Evenmin is er over de s.c. CGRP-mAbs een meta-analyse of NMA gevonden die de PICO het best benadert en die vervolgens ook alle meest relevante studies heeft geïncludeerd. In de update van de literatuur kwamen 2 nieuwe RCT's (1 met erenumab en 1 met fremanezumab) naar voren die bij de beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs in 2021 niet waren meegenomen. Daarnaast zijn over de in 2021 ingesloten RCT's nieuwe publicaties over PRO-uitkomsten gevonden en posthoc subgroepanalyses. De meest relevante studies zijn nog steeds hetzelfde.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

[De nieuwe RCT's zijn beschreven in bijlage 2 en de uitkomsten zijn toegevoegd aan het overzicht van de uitkomsten in bijlage 6. In bijlage 6b staan de uitkomsten van de meest relevante meta-analyses en NMA's, die aanvullend zijn gebruikt.]

Voor de vergelijking van eptinezumab met de s.c. CGRP-mAbs is uitgegaan van de aanpak in de eerdere beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente CM in 2021.^[1] De uitkomsten van de pooling van die eerdere beoordeling wordt vergeleken met de uitkomsten van de 3 gepoolde RCT's over eptinezumab

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Studies met eptinezumab

Eptinezumab is in 3 RCT's vergeleken met placebo: **Dodick 2019, PROMISE-2 en DELIVER**. Subgroepen uit deze studies sluiten deels aan op de inclusiecriteria in 2^e en 3^e instantie² (zie § 2.3).

Dodick 2019 en PROMISE-2 zijn dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij

² De inclusiecriteria in 2^e en 3^e instantie:

- Indien geen direct vergelijkende studies/ meta-analyses werden gevonden: RCT's en/of meta-analyses met eptinezumab t.o.v. placebo die op de C na voldoen aan de PICO; en ook RCT's en/of meta-analyses met s.c. CGRP-mAbs vs. placebo; om zo een indirecte vergelijking te maken.
- Indien voor 1 of 2 van de indirecte armen geen meta-analyses/RCT's werden gevonden die voldoen aan de PICO: extrapolatie vanuit meta-analyses/RCT's met een zo goed mogelijke benadering van de PICO, indien nodig en beschikbaar ondersteund met aanvullende studies om de benodigde extrapolaties te kunnen onderbouwen.

patiënten met specifiek CM. In beide RCT's zijn o.a. de geregistreerde maandelijkse doses van 100 mg en 300 mg vergeleken met placebo. Dodick 2019 heeft een vervolgduur van 12 weken; PROMISE-2 een vervolgduur van 12 en 24 weken. In PROMISE-2 zijn primaire en secundaire uitkomstmaten soms gedefinieerd om na 12 weken te meten, soms na 24 weken; zie bijlage 2. In beide gevallen wordt het verschil over de laatste 3 maanden vs. de baselinewaarde gemeten. Dodick 2019 bevat een grotere subgroep met eerder met profylactica behandelde patiënten dan de PROMISE-2 studie (46% vs. 15%); zie bijlage 5. In Dodick 2019 was 20 - 25% van de geïncludeerde patiënten eerder met topiramaat behandeld en 11 - 17% met botulinetoxine. In PROMISE-2 zijn hierover geen gegevens bekend.

DELIVER is een RCT met een vervolgduur van 24 weken bij patiënten met zowel episodische (54%) en chronische (46%) migraine, die in de afgelopen 10 jaar hadden gefaald op 2 van 4 tevoren gespecificeerde preventieve migraine middelen/groepen, waaronder 12 - 13% met MOH. Het primaire eindpunt was het verschil in MMD (1 - 12 weken) vs de baselinewaarde.

Voor de subgroep met CM in DELIVER zijn veel gegevens niet bekend. Gegevens over patiëntkarakteristieken en diverse uitkomstmaten zijn in de publicatie van DELIVER of het CSR niet vermeld. Hetzelfde speelt bij de subgroepen van eerder profylactisch behandelde patiënten in PROMISE-2 en Dodick 2019. Ook hier zijn in de CSR's van deze RCT's de resultaten niet geanalyseerd naar aantal of aard van de eerder gebruikte medicatie. Bij PROMISE-2 gaat het bovendien om een erg kleine subgroep, die mogelijk aansluit bij de PICO.

In de open PREVAIL-studie met een vervolgduur van twee jaar is eptinezumab 300 mg/12 weken onderzocht bij patiënten met CM.^[18] Specifiek is gekeken naar de veiligheid en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO). In deze studie gebruikte 36% van de patiënten behalve eptinezumab echter ook een ander profylacticum (12,5% topiramaat). Deze studie is alleen aanvullend gebruikt.

Studies in de eerdere beoordeling van s.c. CGRP-mAbs

In de eerdere beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs bij CM waren 6 RCT's ingesloten waarin zich subgroepen van migrainepatiënten met CM bevinden die deels voldoen aan de PICO: 1 RCT met erenumab, 3 RCT's met fremanezumab en 2 RCT's met galcanezumab. Voor de beschrijving van deze studie wordt verwezen naar het FT rapport uit 2021.^[1] In deze studies was (voor het primaire eindpunt) de dubbelblinde placebogecontroleerde fase beperkt tot een vervolgperiode van niet meer dan 12 of 13 weken, waarin patiënten slechts 1 tot 3 doses van de CGRP-mAb of placebo ontvingen.

Nieuwe studies met s.c. CGRP-mAbs

Sakai 2021 en **Takeshima 2021** betreffen studies, die zijn uitgevoerd in een uitsluitend Japanse en Koreaanse populatie.

Sakai 2021 is een RCT bij 571 Japans/Koreaanse patiënten met CM en een vervolgduur van 12 weken waarbij 2 verschillende dosisschema's fremanezumab (maandlijks en driemaandlijks) met placebo zijn vergeleken. De 3 maandelijkse dosis bestond uit 675 mg in maand 1 en placebo in maand 2 en 3. De maandelijkse dosering bestond uit 675 mg in maand 1, en 225 mg in maand 2 en 3. Over het % met MOH en met eerder gebruik van onabotulinetoxine A is niet gerapporteerd. Bij 21% was fremanezumab een 'add on' bij andere migraineprofylaxe. De primaire uitkomst is de gemiddelde verandering in MHD van tenminste matige ernst tussen de uitgangswaarde en de 12 weken behandeling. Secundaire uitkomstmaten waren o.a. de 50% responder-rate in MHD van \geq matige ernst, de gemiddelde verandering in MMD en de verandering in AMD. Aangezien patiënten die onvoldoende respons hadden op gebruik tenminste 2 van 4 andere klassen preventieve migrainemiddelen waren uitgesloten, is niet duidelijk of patiënten die voldoen aan de PICO wel in deze studie aanwezig waren.

Takeshima 2021 is een RCT met een vervolgduur van 24 weken bij Japanse patiënten met EM en CM, waarvan slechts 102 patiënten met CM. Hierbij is 70 mg erenumab vergeleken met placebo. Patiënten die geen respons hadden op gebruik van > 3 andere klassen preventieve migraine middelen waren uitgesloten; over het % met MOH en met eerder onabotulinetoxine A gebruik is niet gerapporteerd. Erenumab was bij 8 % de 'add on' bij 1 ander migraineproylacticum. De primaire uitkomst is de verandering van het gemiddelde MMD over de maanden 4, 5 en 6 en de baselinewaarde. Secundaire uitkomstmaten waren o.a. de 50% responder-rate en de verandering in AMD. De uitkomsten gemeten over de eerste 12 weken zijn niet gerapporteerd.

De dubbelblinde fase van **alle 11 RCT's met CGRP-mAbs** werd voorafgegaan door een circa 1 maand durende prospectieve baseline-fase. Daarin werd o.a. nagegaan of de te includeren patiënten wel voldoende trouw ('compliant') waren met het bijhouden van o.a. hoofdpijn, migraine en medicatiegebruik in een e-dagboek. In de RCT's zijn alleen patiënten met tenminste 80% compliantie op het bijhouden van het elektronisch hoofdpijndagboek ingesloten (in CONQUER, REGAIN, Bigal, 2015); in DELIVER en FOCUS met tenminste 85% *compliance* (gedurende tenminste 24 dagen in de run-in periode). Patiënten moesten in de afgelopen 3 maanden en tijdens baselinefase tenminste één (in CONQUER, REGAIN) of drie (FOCUS) hoofdpijnvrije dag(en) per maand hebben. Andere exclusiecriteria waren o.a. leeftijd > 50 jaar bij de eerste symptomen; anamnese van hemiplegische migraine of clusterhoofdpijn; gebruik van botulinetoxine binnen 3/ 4 /6 maanden (Bigal, Sakai 2021) voor de start van de studie; en diverse comorbiditeiten. De mate en aard van de comorbiditeit, die is uitgesloten, verschilt tussen de studies, maar alle studies hebben o.a. patiënten met cardiovasculaire ziekte uitgesloten.

In de studies werd de dubbelblinde fase gevolgd door een openlabelfase, die varieerde van 3 maanden (CONQUER, FOCUS) tot 9 maanden (REGAIN). In alle studies mochten patiënten tijdens het onderzoek acute hoofdpijnmedicatie gebruiken. Gelijktijdig gebruik van andere migraineproylactica was uitgesloten behalve in de studies van Dodick 2019, PROMISE-2, REGAIN, Bigal 2015, Sakai 2021 en HALO-CM; in REGAIN mochten patiënten alleen topiramaat of propranolol blijven gebruiken als ze daarop waren ingesteld, in HALO-CM en Bigal mochten zij ook een ander proylacticum in een stabiele dosis blijven doorgebruiken. In Bigal, 2015 is hierop gestratificeerd.

In geen van de studies is beschreven of en hoe er vóór de inzet van de CGRP-mAbs geprobeerd is om medicatieovergebruik aan te pakken. In alle studies, behalve bij Bigal 2015, Takeshima 2021 en Sakai 2021 is beschreven dat medicatieovergebruik was toegestaan en aanwezig was; zie bijlage 2. In de subgroep na falen van tenminste 2 migraineproylactica varieerde dit van 45% bij Tepper tot 69% bij REGAIN. In sommige studies (REGAIN) is gestratificeerd op medicatieovergebruik.

In 3 van de 11 studies (DELIVER, FOCUS en CONQUER; fase 3b studies) bestond de studiepopulatie uit patiënten die in de afgelopen 10 jaar hadden gefaald op 2 tot 4 verschillende klassen migraineproylactica. In deze studies waren echter niet alleen patiënten met CM ingesloten. De populatie betrof een gemengde groep van patiënten met EM en CM, waarin respectievelijk 46%, 61% en 42% met CM.

In de meeste andere studies (Dodick 2019, PROMISE-2, Tepper 2017, HALO-CM, Bigal 2015, Sakai 2021 en REGAIN) zijn alleen patiënten met CM met of zonder aura geïncludeerd: patiënten met ≥ 15 hoofdpijndagen per maand, waarvan ≥ 8 MMD (met of zonder aura) gemeten tijdens de 3 maanden voorafgaand aan screening en

tijdens de 4 weken durende baselinedfase, die voorafging aan de randomisatiefase. De populatie in deze studies was niet specifiek beperkt tot een populatie die had gefaald op eerdere migraineprofylaxe. In Tepper en Takeshima 2021 waren patiënten uitgesloten die eerder geen respons hadden op meer dan **3** andere groepen/klassen preventieve migraine middelen; in Sakai 2021, HALO-CM op ≥ 2 van 4 andere klassen; in REGAIN op ≥ 3 gedefinieerde klassen; in Bigal op ≥ 3 eerdere profylactica. In de studies was het ontbreken van respons niet duidelijk en eenduidig gedefinieerd of gedocumenteerd. Het bleek dat een populatie waarin patiënten zonder respons waren uitgesloten nog wel patiënten kon omvatten die hadden gefaald op eerdere migraineprofylactica vanwege onvoldoende effect, bijwerkingen of contra-indicaties. Zie ook bijlage 5a met de definities.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Aanpak:

-De uitkomsten van de relevante armen van alle studies met eptinezumab bij CM zijn geanalyseerd met behulp van review manager 5.4.0. De gepoolde uitkomsten zijn vergeleken met de gepoolde RCT's van de s.c. CGRP-mAbs in de beoordeling uit 2021.^[1]

- De uitkomsten van de subgroepanalyses van de s.c. CGRP-mAbs uit de beoordeling uit 2021 zijn vervolgens vergeleken met de beschikbare subgroepanalyses met eptinezumab
- De uitkomsten van de 2 nieuwe Japanse/Koreaanse studies (Sakai 2021 en het CM-deel van Takeshima 2021) lijken lager dan de gepoolde waarde van de andere studies met s.c. CGRP-mAbs. Om de invloed van deze studies mee te nemen is een update van de eerdere pooling gedaan. Hierin kon alleen Sakai 2021 worden meegenomen, omdat Takeshima 2021 de uitkomsten gemeten over de eerste 12 weken niet heeft gerapporteerd.

De uitkomsten van de eerdere pooling en van de update worden beide vermeld. Van eptinezumab zijn geen uitkomsten van een vergelijkbare Japanse en/of Koreaanse studie bekend.

<Uitkomstmaat 1>

1. Vermindering in gemiddeld aantal dagen met migraine/maand (MMD)

Het effect van eptinezumab op het MMD is in een brede populatie patiënten met (overwegend) CM in kortdurende onderzoek vergelijkbaar met het effect van de s.c. CGRP-mAbs.

In de gepoolde RCT's van s.c. CGRP-mAbs uit de beoordeling van 2021 bij patiënten met (overwegend) CM met een vervolgduur van 12-13 weken verminderden de s.c. CGRP-mAbs het MMD met gemiddeld 2,6 dag/maand (95% BI: -3,0 tot -2,1) meer dan met placebo. In die beoordeling werd dit statistisch significante effect op groepsniveau getypeerd als niet klinisch relevant.

In de update van de pooling verminderen de s.c. CGRP-mAbs het MMD met gemiddeld 2,3 dag/maand (95% BI: -2,9 tot -1,8) meer dan met placebo.

Het effect van eptinezumab op het MMD in een brede overeenkomstige populatie zoals van de gepoolde RCT's is vergelijkbaar: eptinezumab 100 mg vermindert de MMD met 2,3 dag/maand (95% BI: -2,9 tot -1,7) meer dan met placebo. En eptinezumab 300 mg vermindert de MMD met 2,8 dag/maand (95% BI: -3,4 tot -2,2) meer dan met placebo.

Fig. 1a. MMD eptinezumab 100 mg vs. placebo bij overwegend CM

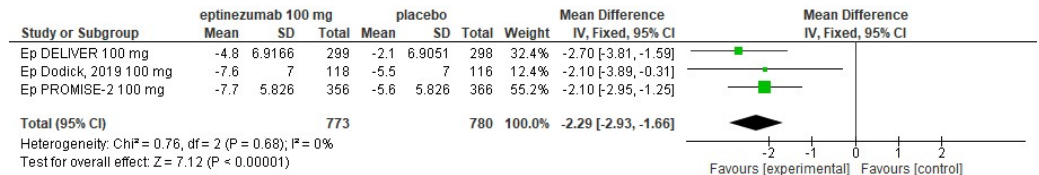
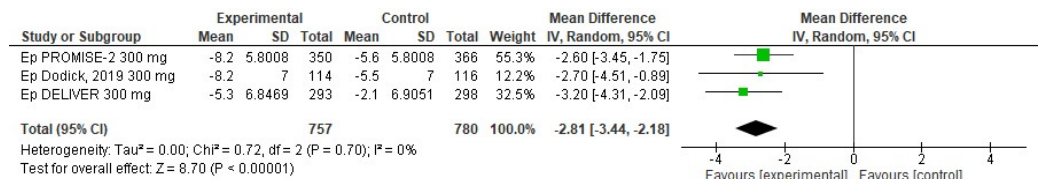


Fig. 1b. MMD eptinezumab 300 mg vs. placebo bij overwegend CM



De publicatie van Dodick 2019 geeft geen waarden SD, SE of 95% BI. De voor SD ingevulde waarde is een schatting.

Aanvullende gegevens uit meta-analyses bij CM overall

Er zijn geen meta-analyses beschikbaar over effecten bij therapieresistente CM. In de gepubliceerde metanalyses van CGRP-mAbs (incl. eptinezumab) bij CM zijn niet altijd dezelfde studies meegenomen, en de opzet en technieken verschillen per analyse. Zo is de DELIVER studie in geen van de meta-analyses meegenomen. Zie bijlage 6b voor de meest relevante meta-analyses.

- In de meta-analyse van Vandervorst 2021 bedraagt het gepoolde effect van de CGRP-mAbs (incl. eptinezumab) uit 7 RCT's bij CM een vermindering van de MMD met 2,2 dag/maand (BI -2,6 tot -1,7).
- In de meta-analyse van Lu 2021 bedraagt het gepoolde effect van de CGRP-mAbs (incl. eptinezumab) uit 6 RCT's bij CM een vermindering van de MMD met 2,1 dag/maand (BI -2,6 tot -1,7).

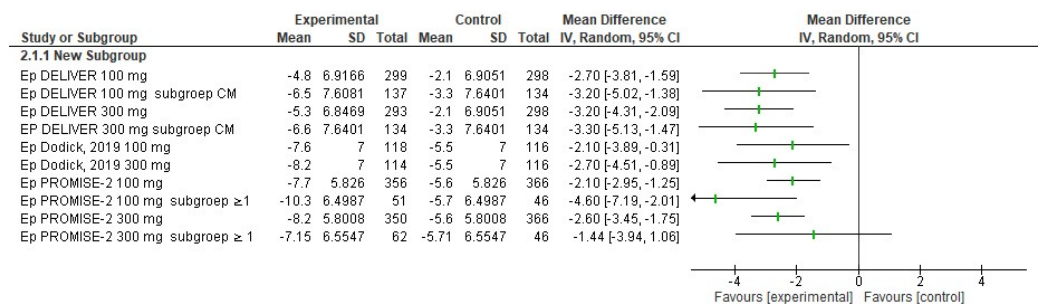
Subgroepanalyses

Vervolgens is voor eptinezumab - evenals in de eerdere beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs - vanuit gepubliceerde subgroepanalyses gekeken naar aanwijzingen voor overlap of verschillen in de uitkomsteffecten in relevante subpopulaties, die de PICO het best benaderen.

DELIVER bevat evenals FOCUS (met fremanezumab) en CONQUER (met galcanezumab) naast patiënten met CM ook patiënten met EM, die hadden gefaald op 2 tot 4 verschillende klassen migraineprofy lactica. De subgroep met CM is in deze RCT's de populatie die het meest dicht bij de PICO komt; zie fig. 1c. Het effect van eptinezumab op het MMD blijkt in deze subgroep tenminste vergelijkbaar met het waargenomen effect in de brede gepoolde populatie (fig. 1a, 1 b en 1c). In de subgroep met CM bedroeg het verschil vs. placebo: voor 100 mg eptinezumab: -3,2 dag/maand (95% BI: -5,0 tot -1,4) meer dan met placebo; voor 300 mg eptinezumab: -3,3 dag/maand (95% BI: -5,1 tot -1,5) meer dan met placebo. Ook was het effect van 100 mg en 300 mg eptinezumab in deze subgroep vergelijkbaar vergeleken met het effect van s.c. CGRP-mAbs in vergelijkbare subpopulaties met CM in FOCUS en CONQUER. Het effect van fremanezumab per maand of per kwartaal bedroeg in FOCUS resp. -3,8 dag/maand (95% BI: -5,1 tot -2,5) en -3,2 (95% BI: -4,5 tot -1,9) vs. placebo. Het effect van 120 mg galcanezumab vs. placebo bedroeg in CONQUER -3,2 dag/maand (95% BI: -4,5 tot -1,9).

Slechts 4% van de DELIVER populatie had eerder gefaald op botulinetoxine; 72% op topiramaat. Van de DELIVER studie ontbreekt een subgroepanalyse op de populatie die eerder had gefaald op botulinetoxine, zoals die wel beschikbaar is voor de FOCUS- en HALO-CM-studie met fremanezumab en de REGAIN-studie met galcanezumab. Ook van andere RCT's met eptinezumab bij CM, zoals die van Dodick 2019 of van PROMISE-2, zijn geen subgroepanalyses na falen of gebruik van botulinetoxine beschikbaar. Ook in de CSR's van beide studies zijn de resultaten niet geanalyseerd naar aantal of aard van de eerder gebruikte medicatie. In Dodick 2019 had echter 11 - 17% van de populatie wel eerder botulinetoxine gebruikt. Hieruit kan worden geconcludeerd dat in deze studie de beoogde therapieresistente groep zeker aanwezig was.

Fig. 1c: MMD eptinezumab vs. placebo bij CM incl. subgroepen



In PROMISE-2 had maar 15% van de populatie eerdere migraineprofylaxe gebruikt. Over de kleine subgroep met eerder gebruik van ≥ 1 profylacticum zijn uitkomsten gerapporteerd in het CSR. Uit deze subgroepanalyse (fig. 1c) blijkt dat 100 mg eptinezumab in de subgroep met eerdere migraineprofylaxe een numeriek iets groter effect (-4,6 dag/maand (-7,2 tot -2,0)) op het MMD heeft, en 300 mg een numeriek geringer effect (-1,4 dag/maand (-3,9 tot 1,1) heeft vergeleken met die in de brede gepoolde populatie van (-2,6 tot -3,2 dag/maand vs. placebo voor resp. 100 en 300 mg).

Conclusie:

In de brede populatie met overwegend CM komt het effect van eptinezumab op MMD overeen met het effect van de s.c. CGRP-mAbs. Het effect van eptinezumab op MMD in de subgroep die de PICO het best benaderen, namelijk CM na falen van 2-4 eerdere groepen profylactica, is vergelijkbaar met het effect van de s.c. CGRP-mAbs in deze subgroep.

<Uitkomstmaat 2>

2. Vermindering in gemiddeld aantal dagen met acute (migraine specifieke) medicatie (AMD)

In de gepoolde RCT's van s.c. CGRP-mAbs uit de eerdere beoordeling van 2021 bij patiënten met (overwegend) CM met een vervolgduur van 12-13 weken verminderde het MMD met s.c. CGRP-mAbs gemiddeld 2,6 dag/maand (95% BI: -3,0 tot -2,1) meer dan met placebo. In die beoordeling werd dit statistisch significante effect op groepsniveau niet klinisch relevant geacht.

In de update van de pooling vermindert het AMD met s.c. CGRP-mAbs met gemiddeld 2,3 dag/maand (95% BI: -2,9 tot -1,8) meer dan met placebo.

Van de RCT's met eptinezumab is alleen van PROMISE-2 een effect op het AMD gepubliceerd; zie bijlage 6a. Het effect op het AMD is in deze studie voor beide

doseringen numeriek lager tot net vergelijkbaar met het gepoolde effect van de s.c. CGRP-mAbs; voor eptinezumab 100 mg: -1,4 dag/maand (95% BI: -2,1 tot -0,7) meer dan met placebo. Voor eptinezumab 300 mg is het effect op de AMD: -1,6 dag/maand (95% BI: -2,3 tot -1,0) meer dan met placebo.

Fig. 2a. AMD eptinezumab 100 mg vs. placebo bij CM

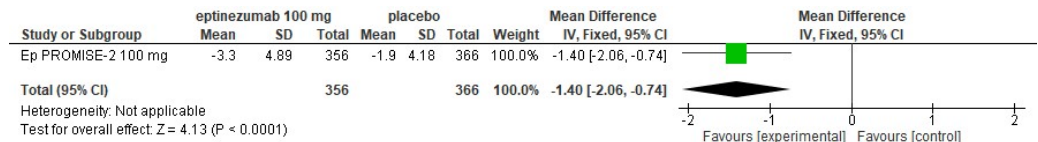
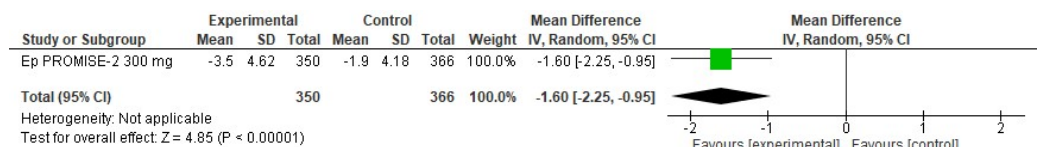


Fig. 2b. AMD eptinezumab 300 mg vs. placebo bij CM



Subgroepanalyses

Voor de uitkomst AMD is voor de subgroep na eerder gebruik van ≥ 1 profylacticum in PROMISE-2 geen analyse of uitkomst gepubliceerd.

Ook voor fremanezumab was in de eerdere beoordeling van s.c. CGRP-mAbs geen relevante subgroepanalyse beschikbaar. Uit de analyses van de andere s.c. CGRP-mAbs bleek dat het effect op het AMD in de subgroepen, die de PICO beter benaderen, tenminste vergelijkbaar was met die in de bredere populatie met overwegend CM.

Conclusie:

Het effect van eptinezumab op het AMD is maar in 1 studie gemeten. Het effect van eptinezumab is vergelijkbaar tot numeriek lager dan het gepoolde effect van de s.c. CGRP-mAbs.

<Uitkomstmaat 3>

3. Tenminste 50% vermindering in MMD/ $\geq 50\%$ respons

In de gepoolde RCT's van s.c. CGRP-mAbs uit de eerdere beoordeling van 2021 bij patiënten met (overwegend) CM met een vervolgduur van 12-13 weken gaf de s.c. CGRP-mAb bij statistisch significant meer patiënten een tenminste 50% vermindering in MMD dan placebo (36% vs. 17%). De kans op deze respons na behandeling met een s.c. CGRP-mAb was ongeveer 2x zo groot dan na behandeling met placebo; RR 2,16 (95% BI 1,72-2,70). De verhouding tussen de odds op respons met een s.c. CGRP-mAb vergeleken met placebo was bijna 3; OR 2,83 (95% BI 2,14-3,75). Het absolute risico verschil in respons op een CGRP-mAb en placebo bedroeg 19%; RV=0,19 (95% BI 0,15-0,24). Dit betekent dat als bij 5 patiënten de behandeling wordt gestart bij 1 patiënt een vermindering van het aantal MMD met 50% kan worden bereikt. Een update van de pooling geeft voor deze uitkomstmaat geen wijzigingen; bijlage 6c.

De kans op een tenminste 50% vermindering in MMD van de gepoolde RCT's met eptinezumab in een brede overeenkomstige populatie is in grote lijnen vergelijkbaar; voor eptinezumab 100 mg vergeleken met placebo: -51% vs. 29%. En voor eptinezumab 300 mg vergeleken met placebo: -56% vs. 29%. De kans op

deze respons na behandeling met eptinezumab is ongeveer 2x zo groot dan na behandeling met placebo; de RR voor eptinezumab 100 mg is 1,95 (95% BI 1,1-3,4). En voor eptinezumab 300 mg is RR 2,13 (95% BI 1,1-4,0). De verhouding tussen de odds op respons met eptinezumab vergeleken met placebo is ongeveer 3; de OR voor eptinezumab 100 mg is 2,84 (95% BI 1,4-5,8), de OR voor eptinezumab 300 mg 3,4 (95% BI 1,5-7,8). Het absolute risico verschil in respons op eptinezumab en placebo komt overeen met dat van de CGRP-mAbs. Dit is 22% voor eptinezumab 100 mg; RV=0,22 (95% BI 0,11-0,33), en 26% voor eptinezumab 300 mg; RV=0,26 (95% BI 0,13-0,40).

Opvallend is de grote heterogeniteit die bij de pooling naar voren komt. Deze lijkt in eerste instantie vooral te berusten op de placebo-respons die in in de DELIVER-studie veel lager is dan in Dodick 2021 en PROMISE-2. In tweede instantie – bij vergelijking met de waarden van de s.c. CGRP-mAbs in bijlage 6a - blijkt dat de placebo-respons in zowel Dodick 2021 en PROMISE-2 extreem hoog is, namelijk respectievelijk 41% en 39%. In geen van de RCT's met een s.c. CGRP-mAb is een dergelijk hoge placebo-respons gerapporteerd; zie bijlage 6a. Een mogelijke verklaring voor de hoge placebo-respons is dat in beide RCT's eptinezumab bij een substantieel deel van de patiënten is toegepast als add on bij een andere profylaxe: in Dodick 2021 en PROMISE-2 gebruikte resp. 35% en 36% tevens een ander profylacticum; zie bijlage 5.

Fig. 3a Tenminste 50% vermindering in MMD van eptinezumab 100 mg vs. placebo bij vnl. CM

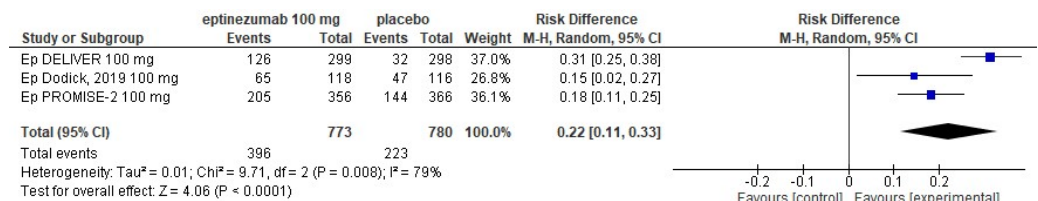
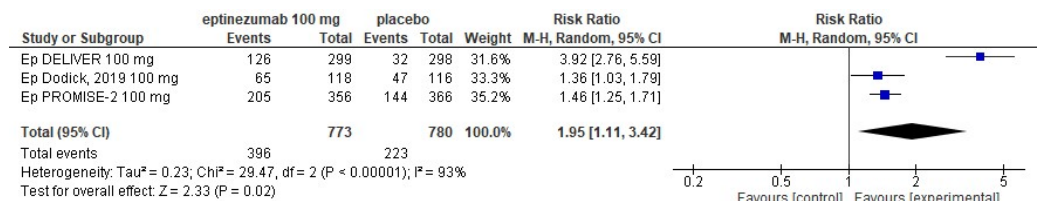
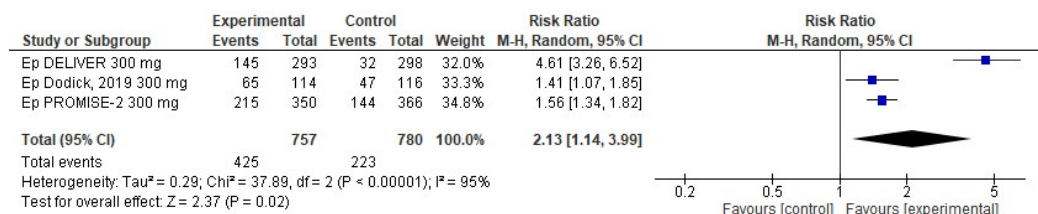


Fig. 3b Tenminste 50% vermindering in MMD van eptinezumab 300 mg vs. placebo bij vnl. CM





Uitkomsten meta-analyses van CGRP-mAbs bij CM

- In de meta-analyse van Frank 2021 is de gepoolde odds van een CGRP-mAb vs. placebo uit 7 RCT's met CM 2,3 (95% BI 2,1 tot 2,6).
- In de meta-analyse van Lu 2021 is de gepoolde risk ratio van de CGRP-mAbs (incl. eptinezumab) vs. placebo uit 6 RCT's met CM 1,6 (95% BI 1,4 tot 1,9).

Subgroepanalyses

Voor eptinezumab zijn voor de tenminste 50% reductie in MMD en het AMD geen gepubliceerde gegevens beschikbaar over subgroepen die de PICO beter benaderen; zie bijlage 6a.

Ook voor fremanezumab was in de eerdere beoordeling van s.c. CGRP-mAbs geen relevante subgroepanalyse voor deze uitkomstmaat beschikbaar. Voor de subgroep CM was geen analyse of uitkomst gepubliceerd. Ook voor de subgroep na falen van botulinetoxine was geen analyse of uitkomst van fremanezumab gepubliceerd. Van de andere s.c. CGRP-mAbs (erenumab en galcanezumab) bleek dat in de subgroepen die de PICO beter benaderen het effect tenminste vergelijkbaar is met het effect in de bredere populatie uit de studies met overwegend CM. Dit geldt voor het effect op MMD en AMD en ook op tenminste 50% vermindering in MMD. En verder was de conclusie in die eerdere beoordeling dat het gepoolde effect van de s.c. CGRP-mAbs in de bredere populatie tenminste geëxtrapoleerd kan worden naar therapieresistente patiënten met CM.

Conclusie:

De kans op tenminste 50% vermindering in MMD (voor placebo gecorrigeerd) is in de gepoolde RCT's met eptinezumab in grote lijnen vergelijkbaar met dat van de s.c. CGRP-mAbs.

3.3.1 *Overige overwegingen*

Aanhouden van effect

De langetermijneffecten van CGRP-mAbs zijn nog niet bekend. Dit geldt zowel voor de s.c. CGRP-mAbs als voor eptinezumab.

S.c. CGRP-mAbs zijn voornamelijk in 12-13 weken durende RCT's onderzocht en soms in studies met een vervolgduur van 24 weken. Deze studies werden vaak opgevolgd door een langer durende (9 maanden, 1-2 jaar) openlabel behandel fase. [Van de patiënten die de extensiestudies van fremanezumab en erenumab bij CM voltooiden (resp. 79% en 74%) bereikte resp. 61% en 59% een respons van 50% na 1 jaar.^[19-21]]

Eptinezumab is in DELIVER en PROMISE-2 langer dan 12 weken in een RCT onderzocht. De vervolgduur in deze studies was 24 weken.

In DELIVER en in PROMISE-2 bleef het gunstige effect van eptinezumab op het MMD en op het percentage met $\geq 50\%$ reductie in MMD ten opzichte van placebo ook behouden gedurende de behandelweken 13 - 24.

In DELIVER verminderde eptinezumab 100 mg ten opzichte van placebo na 12 weken de MMD met gemiddeld 2,7 dagen en na 24 weken met 3,0 dagen. Voor 300

mg was dit respectievelijk met 3,2 en 3,7 dagen. Eptinezumab 100 mg verminderde de MMD met $\geq 50\%$ na 1 - 12 weken bij gemiddeld 29,1% van de behandelde patiënten meer dan placebo, en na 13 - 24 weken bij 28,5% meer dan placebo. Voor 300 mg waren deze verschillen respectievelijk 36,4% en 35,4%. Opvallend in DELIVER was het grote verschil in placebo-respons die in de loop van de tijd toenam: de tenminste 50% respons op placebo was in week 13 - 14 veel hoger dan in week 1 - 12, nl. 24% vs. 13%. Deze placebo-respons was in PROMISE-2 (zoals eerder al opgemerkt) extreem veel hoger: deze bedroeg 44% in week 13 - 14 en 39% in week 1 - 12.

Uit de open PREVAIL-studie met eptinezumab 300 mg/12 weken en een vervolgduur van twee jaar kan zonder controle-arm geen conclusie worden getrokken over gunstige effecten. Omdat ook in deze studie eptinezumab als add on is gebruikt, moet rekening gehouden worden met een hoge placebo-respons. Volgens de EMA werd in de PREVAIL-studie een aanhoudend effect op patiëntrelevante uitkomsten waargenomen gedurende een periode tot 96 weken.^[22]

[Er zijn vanuit langduriger open label extensiestudies bij CM aanwijzingen voor het aanhouden van het effect van s.c. CGRP-mAbs tot max. 1 jaar na een gemeten gunstig effect in de eerste 3 maanden (SmPC's^[20, 19, 23])]. Aan de andere kant wijzen commentaren bij de RCT's van de CGRP-mAbs op het aanhoudend beperkte effect van CGRP-mAbs. In RCT's heeft 35 - 70% van de patiënten geen klinisch voordeel van CGRP-mAbs, wat bij de commentator de vraag oproept of er verschillende fenotypes van migraine bestaan; elk met specifieke pathofysiologische routes (bijv. CGRP-gerelateerde migraine versus niet-CGRP-gerelateerde migraine).^[24] Ook in de EPARs wordt het absolute behandeldeffect van de CGRP-mAb op de vermindering van het aantal migrainedagen en de acute migraine medicatie als gering of beperkt getypeerd vanwege het significante placebo effect.^[25] Hoewel zij in onderzoek niet direct zijn vergeleken met andere profylactica, meent de EMA dat het effect van de CGRP-mAbs vergelijkbaar is met het effect dat van andere migraineprofylactica als topiramaat en botulinetoxine is gepubliceerd.^[8, 26] In 2 praktijkstudies acht men het effect van de CGRP-mAb als vergelijkbaar aan het effect dat in de klinische studies is waargenomen.^[27, 28]

Effect op functioneren, welzijn en kwaliteit van leven (QoL)

Voor eptinezumab zijn in de DELIVER studie - evenals voor fremanezumab in de FOCUS studie - voor de subgroep met CM geen uitkomsten op functioneren of QoL gerapporteerd. Voor eptinezumab zijn alleen effecten op het functioneren beschikbaar uit PROMISE-2 en Dodick 2019 (een brede populatie met CM die niet eerder heeft gefaald op een ander profylacticum). In deze studies verbetert eptinezumab vergeleken met placebo het functioneren gemeten op de de Headache Impact Test 6-item (HIT-6) score. In PROMISE-2 vermindert 100 mg eptinezumab de score met 1,7 (95% BI -2,8, -0,7) meer dan met placebo. In de arm met 300 mg is het verschil met placebo -2,9 (-3,9, -1,8). In Dodick 2019 vermindert 100 mg eptinezumab de HIT-6 score met 1,1 meer dan met placebo; 100 mg: -1,1 en 300 mg: -4,2 vs. placebo. De MICD is -2,3. Dit betekent dat het effect voor 100 mg eptinezumab niet klinisch relevant is en voor 300 mg wel.

Op verschillende QoL schalen laten de s.c. CGRP-mAbs een reductie zien van de impact van migraine op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten met CM vergeleken met placebo; zie bijlage 6c. Deze gunstige effecten op de kwaliteit van leven beschouwt het Zorginstituut als ondersteuning voor het gunstige effect op de cruciale uitkomstmaten.

Voor de vergelijking met eptinezumab is alleen gekeken naar de effecten op HIT-6. De gemeten effecten zijn in grote lijnen vergelijkbaar. Erenumab 70 en 140 mg (in

Lipton 2019; Tepper 2017) verbetert vergeleken met placebo het functioneren gemeten op de HIT-6 score met -2,5 (-3,7, -1,2). Het effect van fremanezumab op HIT-6 in HALO-CM en Sakai 2021 bedraagt resp. -1,9 en -1,5. Deze gunstige effecten op het functioneren gemeten met HIT-6, die deels klinisch relevant zijn en deels niet. Zowel voor eptinezumab als voor erenumab en fremanezumab ligt de puntschatter soms boven en soms onder de MCID-waarde van 2,3. Indien er BI's beschikbaar zijn omvatten deze vaak de MCID, waardoor de waarde voor een deel van patiënten klinisch relevant is en voor een deel niet. Concluderend lijken gunstige effecten op het functioneren gemeten met HIT-6 vergelijkbaar met die van eptinezumab.

Oordeel EMA

Volgens EMA (EPAR 109/165) heeft eptinezumab vergeleken met placebo een bescheiden ('modest') effect. De omvang van het effect lijkt vergelijkbaar met het effect van s.c. CGRP-mAbs. De 300 mg dosering lijkt een meer uitgesproken effect te hebben dan de 100 mg. Een nadeel van de 300 mg groep is het optreden van meer overgevoeligheidsreacties in vergelijking met de 100 mg groep (1,4% vs. 0,2%).

3.4 Ongunstige effecten

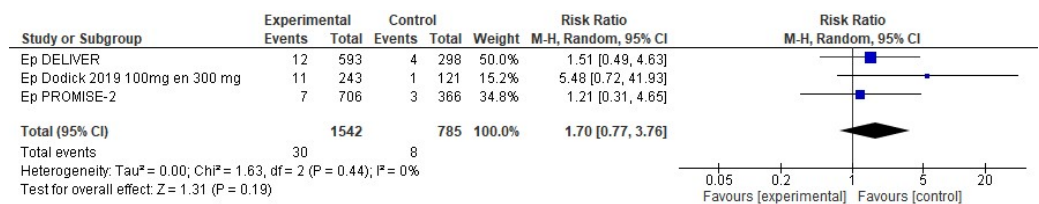
Tabel 2: Ongunstige effecten van eptinezumab vergeleken met erenumab, fremanezumab en galcanezumab

	eptinezumab	erenumab	fremanezumab	galcanezumab
meest frequente	Vaak (1-10%): nasofaryngitis. Overgevoeligheidsreacties, zoals angio-oedeem, urticaria, overmatig blozen, rash en jeuk. Vermoeidheid. Zelden (0,01-0,1%): anafylactische reactie (incl. hypotensie en ademhalingsproblemen).	Vaak (1-10%): obstipatie, jeuk, spierspasmen, reacties op de injectieplaats. Verder: huiduitslag, zwelling/oedeem.	Zeerv vaak (> 10%): reacties (induratie (17%), roodheid (16%)) en pijn op de injectieplaats (24%). Vaak (1-10%): jeuk op de injectieplaats. Soms (0,1-1%): huiduitslag op de injectieplaats.	Zeerv vaak (> 10%): reacties en pijn op de injectieplaats (11%). Vaak (1-10%): vertigo, obstipatie, jeuk, huiduitslag. Soms (0,1-1%): urticaria. Zelden (0,01-0,1%): anafylaxie, angio-oedeem.
ernstig	ernstige overgevoeligheidsreactie ^[29]	obstipatie ^[30] , ernstige overgevoeligheidsreactie (anafylaxie, angio-oedeem) ^[31]	ernstige overgevoeligheidsreactie (anafylaxie) ^[32, 33]	ernstige (vertraagde) overgevoeligheidsreactie (anafylaxie, angio-oedeem) ^[34, 35]

Incidentie ernstige ongunstige effecten

De conclusie in de beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs bij CM (2021) op grond van de gepoolde uitkomsten van de RCT's bij patiënten met (overwegend) CM met een vervolgdur van 12-13 weken was, dat de kans op ernstige bijwerkingen tijdens 3 maanden behandeling met een s.c. CGRP-mAb iets geringer tot even groot is als behandeling met placebo; RR 0,7 (95% BI 0,4-1,3). Het verschil t.o.v. placebo is niet statistisch significant.

In de gepoolde uitkomsten van de RCT's van eptinezumab bij patiënten met (overwegend) CM met een vervolgduur van 12 weken treden in de arm met eptinezumab op de puntschatter iets meer ernstige bijwerkingen op dan bij placebo. Het verschil t.o.v. placebo is niet statistisch significant. De kans op ernstige bijwerkingen tijdens 3 maanden behandeling met een CGRP-mAb was iets groter tot even groot dan bij behandeling met placebo; RR 1,7 (95% BI 0,8-3,8).



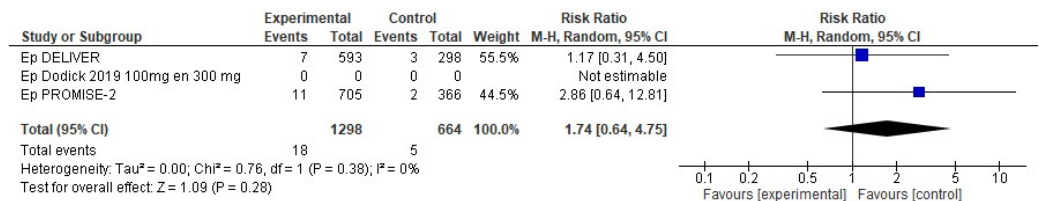
Conclusie:

Net als een s.c. CGRP-mAb geeft eptinezumab in de geregistreerde dosis op de korte termijn niet meer ernstige bijwerkingen dan placebo.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

De conclusie in de beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs bij CM (2021) op grond van de gepoolde uitkomsten van de RCT's bij patiënten met (overwegend) CM met een vervolgduur van 12 - 13 weken was dat de kans op staken vanwege bijwerkingen tijdens 3 maanden behandeling met een s.c. CGRP-mAbs iets geringer tot even groot is als met placebo; RR 0,6 (95% BI 0,3-1,4). Het verschil t.o.v. placebo is niet statistisch significant.

In de gepoolde uitkomsten van de RCT's van eptinezumab met een vervolgduur van 12 weken staakten op de puntschatter in de arm met eptinezumab iets meer patiënten met (overwegend) CM het gebruik vanwege bijwerkingen dan in de arm met placebo. Dit was geen statistisch significant verschil. De kans op staken vanwege bijwerkingen tijdens 3 maanden behandeling met een CGRP-mAb was iets groter tot even groot dan behandeling met placebo; RR 1,7 (95% BI 0,6-4,8).



Conclusie:

Net als een s.c. CGRP-mAb geeft eptinezumab in de geregistreerde dosis op de korte termijn niet meer aanleiding tot staken van de behandeling vanwege bijwerkingen dan placebo.

3.4.1

Overige overwegingen

Ontwikkeling van antilichamen is bij eptinezumab in een hoger percentage gemeld dan bij de s.c. CGRP-mAbs, nl. bij 18 % van de behandelde patiënten op de dosering van 100 mg/12 weken en bij 8% betrof dit neutraliserende antilichamen. Bij de 300 mg dosering ontwikkelde resp. 20% antilichamen en 6% neutraliserende

antilichamen. Net als bij s.c. CGRP-mAbs had de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen ook bij eptinezumab geen gevolgen voor werkzaamheid of veiligheid.

Eptinezumab is in RCT's alleen kortdurend onderzocht. Daardoor kunnen mogelijke zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die zich op de langere termijn voordoen onopgemerkt zijn gebleven. De EMA concludeert uit de open PREVAIL-studie dat het veiligheidsprofiel gedurende een periode tot 96 weken overeenkwam met de veiligheidsprofielen in de gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken.^[22] Ook s.c. CGRP-mAbs lijken in langer durende open label studies tot 1 jaar goed te worden verdragen.

Oordeel EMA

Behandeling gerelateerde bijwerkingen traden even vaak op met eptinezumab (54,2% bij 300 mg, 51,1% bij 100 mg) als met placebo (51,5%). Ernstige behandeling gerelateerde bijwerkingen (\geq graad 3) traden ook even vaak op met eptinezumab als met placebo. Ernstige behandeling gerelateerde bijwerkingen die volgens de EPAR met eptinezumab zijn gemeld behalve migraine zijn cholelithiasis, uterus leiomyomas, pneumonie, bovenste luchtweginfectie en ECG T-golf-inversie. Staken vanwege behandeling gerelateerde bijwerkingen trad iets vaker op met eptinezumab dan met placebo; in 2 patiëntenpools met 1960 en 2739 patiënten bij resp. 2,5% en 1,9% met eptinezumab tegen 1,4% en 1,0% met placebo. Overgevoeligheidsreacties met eptinezumab zijn meestal niet ernstig. Er is slechts een enkel ernstig geval gemeld.

Het aantal overgevoeligheidsreacties is in de 300 mg-groep hoger dan in de 100 mg-groep (1,4% vs. 0,2%) (EPAR p. 109/165).

Wat betreft cardiale bijwerkingen benoemt de EMA evenals bij de s.c. CGRP-mAbs ook in de EPAR van eptinezumab de theoretische zorg dat CGRP-mAbs via remming van het vasodilatatoire effect van CGRP ischemische events zouden kunnen verergeren^[29]. De achtergrond is dat bij ischemie vaatverwijding door CGRP één van de compensatiemechanismen van de hersenen en het hart is, en mogelijk ook andere organen. Blokkade van het CGRP systeem kan daarom in theorie leiden tot verergering van (geringe) ischemie bij bijv. TIA's of angina pectoris. In de klinische onderzoeken is deze zorg niet bevestigd, maar daar waren patiënten met cardiovasculaire ziekte ook uitgesloten.

3.5

Ervaring

De ervaring met eptinezumab en de s.c. CGRP-mAbs is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met eptinezumab vergeleken met erenumab, fremanezumab en galcanezumab

	<i>eptinezumab</i>	<i>erenumab</i>	<i>fremanezumab</i>	<i>galcanezumab</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X		X*	X*
<i>voldoende: \geq 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X*		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>				

* voor erenumab liep in Nederland een MAP vanaf november 2018. Volgens de

registratiehouders van s.c. CGRP-mAbs is de (gebruiks)ervaring met deze middelen inmiddels voldoende. Zij melden dat wereldwijd meer dan 400.000 patiënten zijn behandeld met erenumab, meer dan 100.000 met galcanezumab en meer dan 150.000 met fremanezumab. Referenties om deze aantallen te onderbouwen ontbreken echter. De bronnen van de patiëntaantallen zijn 'data on file' die bij de fabrikanten zelf liggen en die daarover geen referenties kunnen of willen overleggen.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Deze paragraaf vermeldt alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Geen specifieke verschillen

Specifieke groepen

Geen specifieke verschillen

- Bij ouderen weinig tot geen gegevens.
- De veiligheid en werkzaamheid van s.c. CGRP-mAbs bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.
- Bij zwangerschap wordt gebruik van s.c. CGRP-mAbs uit voorzorg ontraden. Er zijn onvoldoende gegevens, maar van humaan IgG is bekend dat het de placentabarrière passeert.
- Het geven van borstvoeding wordt ontraden gedurende de eerste dagen na de geboorte

Interacties

Geen specifieke verschillen

Waarschuwingen en voorzorgen

Geen specifieke verschillen

Conclusie:

Alleen de toedieningswijze van eptinezumab verschilt vergeleken met die van de s.c. CGRP-mAbs, waardoor eptinezumab in het ziekenhuis moet worden toegediend. Er zijn geen verschillen in toepasbaarheid tussen eptinezumab en de s.c. CGRP-mAbs. De middelen worden bij zwangerschap en borstvoeding ontraden. Het is onduidelijk of patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis CGRP-mAbs veilig kunnen gebruiken.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van eptinezumab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van eptinezumab vergeleken met erenumab, fremanezumab en galcanezumab

	<i>eptinezumab</i>	<i>erenumab</i>	<i>fremanezumab</i>	<i>galcanezumab</i>
Toedieningswijze	i.v. gedurende 30 min	s.c.	s.c.	s.c
Toedieningsfrequentie	1x/12 weken	1x/4 weken	2 doseringsschema's : 1x/maand; 1x/drie maanden	1x/maand

Een nadeel van eptinezumab is dat ziekenhuisopname nodig is vanwege de i.v. toediening.^[36] Een voordeel is dat het maar eenmaal per 12 weken hoeft te worden

toegediend. Fremanezumab heeft dat voordeel van een toediening eenmaal per 12 weken ook, maar dan moet het wel in de vorm van 3 s.c. injecties op dezelfde dag worden gegeven.

In het algemeen is s.c. toediening minder belastend voor de patiënt dan i.v. toediening^[37]. Patiënten geven in diverse onderzoeken waarin dit specifiek aan hen is gevraagd – dit is bij andere indicaties dan bij migraine - vaker de voorkeur aan s.c. toediening^[38-40, 37].

Conclusie: Het gebruiksgemak van eptinezumab is aantoonbaar minder dan dat van de s.c. CGRP-mAbs.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Uitgangspunten

In 2021 concludeerde het Zorginstituut dat de s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab en galcanezumab bij de profylaxe van patiënten met therapieresistente CM voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk, en dat zij een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van placebo als laatste therapeutische optie. Per 1 november 2021 zijn zij het GVS opgenomen. Zij worden momenteel vergoed voor de profylaxe van CM bij volwassenen onder de volgende vergoedingsvoorwaarden:

'uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar en ouder met CM na uitsluiten of behandeling van MOH en na falen van profylactische behandeling met:

a) minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en

b) minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol, tenzij het een verzekerde betreft met chronische migraine die op 17 september 2021 al in het kader van een managed access program met een CGRP-remmer werd behandeld.'

Door zorgverzekeraars en de beroepsgroep zijn aanvullende stopcriteria ingesteld om een doelmatige inzet te borgen.

Eptinezumab is ook een CGRP-mAb en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als de s.c. CGRP-mAbs. Het moet i.v. in het ziekenhuis worden toegediend. Het kan als intramuraal middel niet zoals de s.c. CGRP-mAbs worden opgenomen in het GVS. Vanwege de te verwachten hoge kosten heeft de minister eptinezumab in de 'sluis voor dure geneesmiddelen' geplaatst.

Voor de vergelijking van eptinezumab met de s.c. CGRP-mAbs is uitgegaan van de aanpak in de eerdere beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente CM in 2021. Dit betreft een vergelijking in een brede populatie met overwegend CM en een vergelijking in subgroepen die de therapieresistente populatie in de PICO het best benadert.

Eptinezumab is in 3 RCT's onderzocht bij patiënten met overwegend CM; de s.c. CGRP-mAbs in 8 RCT's bij patiënten met overwegend CM.

De gepoolde uitkomsten van de 3 RCT's over eptinezumab zijn vergeleken met de uitkomsten van de pooling van de s.c. CGRP-mAbs uit de eerdere beoordeling in 2021 en een update daarvan.

Gunstige effecten

De beschikbare gegevens wijzen op een vergelijkbaar gunstig effect van eptinezumab en de s.c. CGRP-mAbs op de cruciale uitkomstmaten.

In de brede populatie met overwegend CM komt het effect van eptinezumab op MMD overeen met dat van de s.c. CGRP-mAbs. Het effect van eptinezumab op MMD in de subgroep die de PICO het best benadert (→ CM na falen van 2 - 4 eerdere groepen migraineprofylactica) is in kortdurend onderzoek vergelijkbaar met het effect van de s.c. CGRP-mAbs in deze subgroep.

Het effect van eptinezumab op het AMD is maar in één studie gemeten, en bleek daarbij vergelijkbaar tot numeriek lager dan het gepoolde effect van de s.c. CGRP-mAbs. De kans op tenminste 50% vermindering in MMD (voor placebo gecorrigeerd)

is in de gepoolde RCT's met eptinezumab in grote lijnen vergelijkbaar met dat van de s.c. CGRP-mAbs.

Ongunstige effecten

Evenals een s.c. CGRP-mAb geeft eptinezumab in de geregistreerde doses op de korte termijn niet meer ernstige bijwerkingen dan placebo. Evenals een s.c. CGRP-mAb geeft eptinezumab in de geregistreerde dosis niet meer aanleiding tot staken van de behandeling vanwege bijwerkingen dan placebo.

Ook in langer durende open label extensiestudies tot 1 jaar lijken eptinezumab en de s.c. CGRP-mAbs goed verdragen te worden. Het is nog niet duidelijk of patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis eptinezumab en s.c. CGRP-mAbs veilig kunnen gebruiken. Op grond van het werkingsmechanisme van CGRP-mAbs moet rekening worden gehouden met cardiovasculaire bijwerkingen.

4.2 Eindconclusie

Het Zorginstituut Nederland concludeert dat eptinezumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van s.c. CGRP-mAbs bij de profylaxe van therapieresistente CM bij volwassenen na uitsluiten of behandeling van MOH en na falen van profylactische behandeling met:

- 1) minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en
- 2) minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol.

Bij deze patiënten met therapieresistente CM voldoet eptinezumab daarom aan de stand van wetenschap en praktijk. De behandeling van status migrainosus valt hier niet onder.

Voor een doelmatige inzet van s.c. CGRP-mAbs zijn naast stringente startcriteria door zorgverzekeraars in overleg met de beroepsgroep ook stopcriteria als aanvullende vergoedingsvoorwaarden ingesteld.

Voor een doelmatige inzet van eptinezumab bij de profylaxe van therapieresistente CM dienen analoge start- en stopcriteria te worden gehanteerd. Een hindernis om dit op een vergelijkbare manier voor eptinezumab te realiseren is de procedureel problematische situatie dat deze vergelijkbare middelen in een ander vergoedingstraject zitten: de s.c. CGRP-mAbs zitten in het GVS en eptinezumab valt als intramuraal middel onder MSZ. Dit vereist daarom extra aandacht.

Hoewel momenteel de inzet van een 2^e CGRP-remmer na falen van een 1^e CGRP-remmer klinisch onderzocht wordt, ontbreekt het aan wetenschappelijk robuust klinisch bewijs dat dit een therapeutisch zinvolle interventie is. Het advies uit het FT rapport van de s.c. CGRP-mAbs bij CM^[1] om - na falen van een eerste CGRP-mAb - een proef met gebruik van een 2^e CGRP-mAb uit te sluiten, geldt daarom ook voor eptinezumab.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Als profylaxe van *episodische migraine* zijn metoprolol en candesartan (offlabel) middelen van eerste keus. Vervolgens komt amitriptyline als alternatief in aanmerking en in de tweedelijnszorg ook de anti-epileptica, topiramaat of valproïnezuur (alleen bij mannen, offlabel) en eventueel flunarizine. Bij profylaxe van *chronische migraine* in geval van medicatieovergebruikshoofdpijn eerst stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2–3 maanden (detoxificatie). Herevalueer na detoxificatie de primaire hoofdpijndiagnose en start zo nodig profylaxe voor *episodische migraine* of, indien toch sprake is van chronische migraine, met topiramaat of valproïnezuur (in de tweedelijnszorg). De CGRP-antagonisten erenumab, galcanezumab of fremanezumab komen in aanmerking ter profylaxe van therapieresistente chronische migraine, dat wil zeggen na falen van topiramaat/valproïnezuur én botulinetoxine A. Aan de vergoeding van ... zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering [bijlage 2](#).

5.2 Nieuw advies

Als profylaxe van *episodische migraine* zijn metoprolol en candesartan (offlabel) middelen van eerste keus. Vervolgens komt amitriptyline als alternatief in aanmerking en in de tweedelijnszorg ook de anti-epileptica, topiramaat of valproïnezuur (alleen bij mannen, offlabel) en eventueel flunarizine. Bij profylaxe van *chronische migraine* in geval van medicatieovergebruikshoofdpijn eerst stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2–3 maanden (detoxificatie). Herevalueer na detoxificatie de primaire hoofdpijndiagnose en start zo nodig profylaxe voor *episodische migraine* of, indien toch sprake is van chronische migraine, met topiramaat of valproïnezuur (in de tweedelijnszorg). De **CGRP-mAbs eptinezumab**, erenumab, galcanezumab of fremanezumab komen in aanmerking ter profylaxe van therapieresistente chronische migraine, dat wil zeggen na falen van topiramaat/valproïnezuur én botulinetoxine A. **Er is geen wetenschappelijk robuust klinisch bewijs dat de inzet van een tweede CGRP-remmer na falen van een eerste CGRP-remmer therapeutisch zinvol is.**

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2022 en april 2023 met de volgende zoektermen:

- Eptinezumab AND Migraine chronic; filter RCT. Dit resulteerde voor eptinezumab in 17 treffers, waarvan 7 zijn geselecteerd;
- Eptinezumab migraine AND systematic review. Dit resulteerde in 11 treffers, waarvan 3 zijn geselecteerd.
- Verder is april 2023 een update gedaan van de eerdere literatuursearch naar s.c. CGRP-mAbs in pubmed van 2020 tot 20 april 2023 (Erenumab OR fremanezumab OR galcanezumab) AND Migraine chronic; filter RCT.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Studies met eptinezumab bij CM					
Dodick, 2019 ^[41] Studie 005 NCT02275117	Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 2b; Follow-up: 12 weken mITT	N=123 N=120 N=121	Volwassenen 18-55 jaar met CM (met of zonder aura)* -screeningsperiode was 4wk	Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo (enkele i.v. infusie) [Eptinezumab 10 mg Eptinezumab 30 mg]	Primair: ≥75% migraine respons (1- 12 weken). Secundair o.a.: ≥50% migraine respons (1-12 weken) MMD (1-12 weken) % met ernstige migraine (1-12 weken)
Lipton, 2020 ^[42] , 2021 ^[43] , 2022 ^[44] , Silberstein, 2020 ^[45] PROMISE-2 Studie ALD403-CLIN-011 NCT02974153	Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Follow-up: 12 weken en 24 weken mITT	N=356 N=350 N=366	Volwassenen 18-65 jaar met CM (met of zonder aura)*; waaronder 40% met MOH. -screeningsperiode was 28d -stabiele comedatie met ander profylacticum was mogelijk	Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg placebo	Primair: Maandelijkse migrainedagen (1-12 weken) Secundair o.a.: ≥50% migraine respons ≥75% migraine respons Maandelijkse migrainedagen (13-24 weken) AMD HIT-6 score SF-36 score HRQoI, EQ5D-5L, VAS score

<p>Ashina, 2022^[46] DELIVER</p> <p>NCT04418765 (met resultaten)</p>	<p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3b; Follow-up: 24 weken</p> <p>Open extensiefase tot 76 weken loopt nog mITT</p>	<p>N=299 N=294 N=298</p>	<p>Volwassenen 18-75 jaar met EM (54%) en CM (46%) (ICHD-3) met of zonder aura; en die in de afgelopen 10 jaar hadden gefaald op gebruik van 2 van 4 te voren gespecificeerde preventieve migraine middelen/groepen waaronder 12-13% met MOH De migraine was ≤ 50 j begonnen.</p>	<p>Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg placebo</p>	<p>Primair: verandering tussen MMD over de weken 1-12 en de baselinewaarde</p> <p>Secundair o.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥50% migraine respons over de weken 1-12 ≥75% migraine respons over de weken 1-12 verandering tussen MMD over de weken 13-24 en de baselinewaarde Δ maandelijkse hoofdpijndagen Δ AMD HIT-6 score
<p>Kudrow 2021^[18] PREVAIL</p> <p>ALD403-CLIN-013</p>	<p>Open fase-3-veiligheidsstudie Follow-up 96 weken</p>	<p>N=128</p>	<p>Volwassenen 18-65 jaar met CM; MOH bij 49%; 36% gebruikte gelijktijdig ook andere migraineprofylaxe (13% topiramaat)</p>	<p>Eptinezumab 300 mg</p>	<p>Veiligheid HIT-6 MIDAS</p>
Studies met erenumab bij CM					
<p>Tepper, 2017^[47] Lipton, 2019^[48] nr 20120295</p> <p>NCT02292537 Multicenter wereldwijd</p>	<p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 2; Follow-up: - Dubbelblinde behandelingsfase: 12 weken mITT</p>	<p>N=667 EAS: N=656</p>	<p>Volwassenen 18-65 jaar met CM (met of zonder aura)*; patiënten die geen respons hadden op gebruik van meer dan 3 andere groepen preventieve migraine middelen waren uitgesloten^d 41% met MOH</p>	<p>Erenumab 70 mg subcutaan elke 4 weken (n=191) (EAS: n=188)</p> <p>Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=190) (EAS: n=187)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=286) (EAS: n=281)</p>	<p>Primair: Gemiddelde verandering in MMD tussen de uitgangswaarde tot de laatste 4 weken van de 12 wekenbehandeling**</p> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50% responder-rate; - verandering in AMD; - verandering in cumulatieve hoofdpijnen (van elke ernst) van de uitgangswaarde tot de laatste 4 weken van de 12 wekenbehandeling. -Veiligheid <p>Verkendend: HRQoL, MSQ, HIT-6, MIDAS</p>

Ashina, 2018 ^[49]	Subgroepen Tepper, 2017 op falen eerdere behandeling: Geen falen, ≥ 1 falen; ≥ 2 falen	Geen falen (n=214; 32%); ≥ 1 falen (n=453; 68%); ≥ 2 falen (n=327; 49%)	Focus in beoordeling op subgroep van Tepper met ≥ 2 eerder falen van een profylacticum 45% met MOH	Erenumab 70 mg subcutaan elke 4 weken (n=93) Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=92) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=142)	idem
Takeshima, 2021 ^[50]	Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Dubbelblinde behandel fase: 24 weken mITT Japans	CM N=102 EM N=159	Volwassenen 20-65 jaar met CM en EM (ICHD-3); patiënten die geen respons hadden op gebruik van >3 andere klassen preventieve migraine middelen waren uitgesloten; % met MOH en met eerder onabotulinetoxine A gebruik is onbekend. Bij 8 % was de toepassing als 'add on' bij 1 ander migraineprofylacticum	Erenumab 70 mg subcutaan elke 4 weken (n=130; voor CM 51) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=131; voor CM 51)	Primair: verandering van gemiddelde in MMD over de maanden 4, 5 en 6 en de baselinewaarde Secundair: - 50% responder-rate; - verandering in AMD
Studies met fremanezumab bij CM					

<p>Silberstein, 2017^[51] Lipton, 2020^[52] HALO-CM NCT02621931</p>	<p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Dubbelblinde behandelfase: 12 weken mITT</p>	<p>CM N=1130</p>	<p>Volwassenen 18-70 jaar met CM (ICHD-3beta); patiënten die geen respons hadden op gebruik van tenminste 2 van 4 te voren gespecificeerde groepen^f preventieve migraine middelen, waren uitgesloten^d Ong. 15% van de patiënten had eerder onabotulinetoxine A gebruikt. Bij 21% was de toepassing als 'add on' bij ander migraineproylacticum;</p> <p>52 % met MOH</p>	<p>fremanezumab 675 mg subcutaan elke 3 mnd (n=376) EAS 375</p> <p>fremanezumab 225 mg subcutaan elke 4 weken (n=379) EAS=375</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=375) EAS=371</p>	<p>Primair: Gemiddelde verandering in MHD tussen de uitgangswaarde en de 12 wekenbehandeling **</p> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50% responder-rate; - Gemiddelde verandering in MMD - verandering in AMD <p>Veiligheid</p> <p>Verkendend: HRQoL,, MSQoL, EQ-5D-5L</p>
<p>Ferrari, 2019^[53] FOCUS NCT03308968 Multicenter wereldwijd</p>	<p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3b; Dubbelblinde behandelfase: 12 weken mITT</p>	<p>CM n= 509 EM n= 329</p>	<p>Volwassenen 18-70 jaar met EM (39%) en CM (61%) (ICHD-3) met of zonder aura; en die in de afgelopen 10 jaar hadden gefaald op gebruik van 2 van 4 te voren gespecificeerde groepen (klassen) preventieve migraine middelen De migraine was ≤ 50 j begonnen.</p>	<p>fremanezumab 675 mg subcutaan elke 3 mnd (n=276, waarvan 169 met CM)</p> <p>fremanezumab 225 mg subcutaan elke 4 weken (n=110 met EM)</p> <p>fremanezumab 675 mg subcutaan in maand 1; 225 mg in maand 2 en 3 (n=173 met CM)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=279) EAS=278, waarvan 167 met CM</p>	<p>Primair: Gemiddelde afname in MMD**</p> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50% responder-rate; - verandering in AMD; - verandering MHD; -HIT-6 <p>Veiligheid</p>

Bigal, 2015 ^[54] NCT02021773 021	Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT; Fase 2b; Dubbelblinde behandelfase: 3 maanden mITT	CM n=264	Volwassenen 18-65 jaar met CM (ICHD-3beta); patiënten die geen respons hadden op gebruik van 3 of meer andere preventieve migraine middelen waren uitgesloten ^d ; % met MOH en met eerder onabotulinetoxine A gebruik is onbekend. Bij 40% was de toepassing als 'add on' bij 1 of 2 andere migraineproylactica	fremanezumab 900 mg subcutaan elke mnd (n=86) fremanezumab 675/225 mg subcutaan elke 4 weken (n=88) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=89)	Primair: Gemiddelde verandering in aantal uren hoofdpijn in de laatste 4 weken van de driemaanden behandeling en de uitgangswaarde. Verkendend: - Δ in MHD en MMD; - Δ in AMD; - 50% responder-rate Veiligheid
Sakai, 2021 NCT03303079	Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Dubbelblinde behandelfase: 12 weken Japans/Koreaans	CM N=571	Volwassenen 18-70 jaar met CM (ICHD-3beta); patiënten die onvoldoende respons hadden op gebruik van 2 of meer andere klassen preventieve migraine middelen waren uitgesloten; % met MOH en met eerder onabotulinetoxine A gebruik is onbekend.	fremanezumab 675 mg subcutaan elke 3 mnd (n=190) fremanezumab 675 mg subcutaan in maand 1; 225 mg in maand 2 en 3 (n=188) placebo subcutaan elke 4 weken (n=191)	Primair: Gemiddelde verandering in MHD van tenminste matige ernst tussen de uitgangswaarde en de 12 wekenbehandeling Secundair: - 50% responder-rate in MHD van ≥ matige ernst; - Gemiddelde verandering in MMD - verandering in AMD
Studies met galcanezumab bij CM					

<p>Detke, 2018^[55] Ford, 2021^[56] REGAIN NCT02614261 Multicenter wereldwijd</p>	<p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Follow-up: - Dubbelblinde behandelfase: 3 maanden -9 mnd open label extensie mITT</p>	<p>CM n=1113</p>	<p>Volwassenen 18-65 jaar met CM (met of zonder aura)* ; patiënten die geen respons hadden op gebruik van ≥3 andere gedefinieerde groepen preventieve migraine middelen waren echter uitgesloten. Ong. 13 % van de patiënten had eerder onabotulinetoxine A gebruikt. Bij 15% was de toepassing als 'add on' bij ander migraineprofylicum (alleen topiramaat of propranolol was toegestaan)</p>	<p>galcanezumab 120 mg subcutaan 1x/ mnd (n=278) EAS: n=273</p> <p>galcanezumab 240 mg subcutaan 1x/mnd (n=277) EAS: n=274</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=558) EAS: n=538</p>	<p>Primair: Gemiddelde afname in MMD tussen de uitgangswaarde en de 3 maandenbehandeling ** Secundair: - 50% responder-rate; - verandering in hoofdpijndagen - verandering in AMD; - verandering in cumulatieve hoofdpijnuren (van elke ernst). - verandering in Migraine Specific Quality of Life-Role Function Restrictive (MSQL-RFR domein; PGI-S; MIDAS</p> <p>Veiligheid</p>
<p>Ruff, 2019^[57]</p>	<p>Subgroepanalyse van REGAIN/Detke, 2018 naar falen van eerdere behandeling: Geen falen, ≥ 1 falen; ≥ 2 falen</p>	<p>Geen falen (n=540; 48%); ≥ 1 falen (n=573; 52%); ≥ 2 falen (n=356; 32%)</p>	<p>Focus in deze beoordeling op subgroep van REGAIN met ≥ 2 eerder falen van een profylacticum</p> <p>69% met MOH</p>	<p>galcanezumab 120 mg subcutaan 1x/ mnd (n=74)</p> <p>galcanezumab 240 mg subcutaan 1x/mnd (n=105)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=177)</p>	<p>idem</p>

Mulleners, 2020^[58] CONQUER	Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Opzet: - Dubbelblinde behandelfase: 3 maanden	N=464 CM=193	Volwassenen 18-75 jaar met EM en CM (met of zonder aura), gemiddeld ≥ 4 migrainehoofdpijndagen én tenminste één hoofdpijnvrije dag per maand gedurende de afgelopen drie maanden; én die in de afgelopen 10 jaar gedocumenteerd gefaald hebben op 2 tot 4 preventieve migraine middelen uit een vastgestelde lijst	galcanezumab 120 mg subcutaan elke mnd (n=232) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=230)	Primair: Gemiddelde afname in MMD** Secundair: - 50, 75 en 100 % responder-rate; - verandering in Migraine Specific Quality of Life-Role Function Restrictive (MSQL-RFR) domein; -MIDAS.
CONQUER	Subgroep CM	N=193	Idem, alleen met CM	galcanezumab 120 mg subcutaan elke mnd (n=95) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=98)	idem
NMA's van CGRP-mAbs bij CM					
Vandervorst, 2021^[59]	o.a. metanalyse CM	N=3191	o.a. 7 RCT's met CGRP-mAbs bij CM: Dodick 2019, PROMISE-2, Tepper 2017, HALO-CM, Bigal 2015, Sakai 2021, REGAIN,	CGRP-mAbs placebo	Gemiddeld verschil op MMD
Lu, 2021^[60]	Metanalyse CM	N=3024 N=1761	o.a. 6 RCT's met CGRP-mAbs bij CM: Dodick 2019, PROMISE-2, Tepper 2017, HALO-CM, Bigal 2015, REGAIN.	CGRP-mAbs placebo	Gemiddeld verschil op MMD, MHD, AMD 50% responder rate HIT-6 TRAE TRSAE

Frank, 2021 ^[61]	Metanalyse CM + EM	N=13302 (EM+CM)	o.a. 7 RCT's met CGRP-mAbs bij CM: Dodick 2019, PROMISE-2, Tepper 2017, HALO-CM, Bigal 2015, REGAIN, CONQUER.	CGRP-mAbs placebo	Gemiddeld verschil op 50% responder rate
------------------------------------	-----------------------	--------------------	---	----------------------	---

CM= chronische migraine * Chronische migraine: gedurende 3 maanden voor screening hadden patiënten ≥ 15 hoofdpijndagen*** per maand, waarvan ≥ 8 migrainedagen** (gebaseerd op medische records of zelfrapportage) en ook tijdens de baselinefase.

MMD= aantal maandelijks migrainedagen. AMD= aantal dagen met acute migraine-specifieke medicatie.

EAS: *efficacy analysis set*: Patiënten die ten minste 1 dosis CGRP remmer (erenumab) of placebo ontvingen en ten minste één postbaseline meting voor migrainedagen per maand hadden tijdens de dubbelblinde behandelfase, werden geanalyseerd volgens de via randomisatie toebedeelde behandeling;

mITT=ten minste 1 dosis erenumab en ten minste 1 meting postbaseline.

^{a b} falen was gedefinieerd als: bij gebruik in een aanbevolen dosering geen effect op frequentie, duur of ernst van de migraine aanval in een studie die ten minste 6 weken duurde.

^c falen was gedefinieerd als: bij gebruik in een aanbevolen dosering gedurende tenminste 3 maanden geen effect van klinische betekenis; staken vanwege bijwerkingen; contra-indicatie

^d In deze studies waren patiënten uitgesloten die geen therapeutische respons (niet nader gedefinieerd) hadden op een voldoende gedoseerde behandeling (bij Tepper > 6 wkn; bij Silberstein niet nader gespecificeerd) van > 3 migraineproylaxe klassen; patiënten die stakten vanwege bijwerkingen vielen echter niet onder deze definitie. Hierdoor waren in deze studie nog wel patiënten ingesloten die faalden op > 3 middelen.

^f De in het protocol te voren gespecificeerde groepen profylactica waren:

** Migrainedagen werden bepaald op basis van hoofdpijnduur, symptomen, pijnklachten en migraine-specifiek medicatiegebruik op de kalenderdag. Voor de verschillen in definities tussen de studies, zie bijlage 5a. Hoewel er verschillen zijn in de definities van migrainehoofdpijn bv in de duur: ten minste **4 uur continu (bij Tepper, 2017; HALO-CM, FOCUS) of ten minste een half uur (bij REGAIN, CONQUER)** is onduidelijk of dit tot grote verschillen leidt. Met name omdat in studies in de definitie van migrainedag (van Tepper, 2017; HALO-CM, FOCUS) ook de inname van aanvalsmedicatie in de definitie was opgenomen. Daarom kon als een patiënt migraine-specifieke medicatie innam tijdens een aura of om hoofdpijn op een kalenderdag te behandelen, dit ook geteld worden als een migrainedag, ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen.

*** Hoofdpijndagen werden gedefinieerd als kalenderdagen waarop de patiënt een gekwalificeerde migraine hoofdpijn of een niet-migraine hoofdpijn (start, voortdurende of terugkeren van de hoofdpijn) had voor ten minste **4 uur continu**, of een hoofdpijn van elke duur waarvoor acute medicatie werd gegeven om de hoofdpijn te behandelen.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Ashina, 2020 ^[62]	PROMISE-1; RCT bij populatie met alleen episodische migraine
Winner, 2021 ^[63]	RELIEF; RCT over starten bij populatie tijdens een aanhoudende migraineaanval
Ashina, 2022 ^[64]	Subgroep van PROMISE-2 gericht op (posthoc)
Lipton, 2021 ^[65]	Subgroep van HALO-CM gericht op comorbide depressie (posthoc)
Cowan, 2022 ^[66]	Posthocanalyse van PROMISE-2 naar associatie tussen hoofdpijndagen en gebruik van acute migrainemedicatie en MOH.
Wang, 2022 ^[67]	NMA na eerder falen van profylaxe EM+CM samen; geeft geen uitkomsten voor alleen CM
Yang, 2021 ^[68]	NMA met 13 RCT's waarvan maar 5 met CGRP-mAbs (Dodick 2019, Tepper 2017, HALO-CM, Bigal 2015, REGAIN); voor eptinezumab is alleen de Dodick studie meegenomen
Masoud 2021 ^[69]	Voor eptinezumab is alleen de Dodick studie meegenomen

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[20, 19, 23]	2022 2022 2021	Samenvattingen van de productkenmerken eptinezumab
EMA / CBG ^[8, 70, 25, 26]	2018, 2019 2018 2019	European Public Assessment Reports (EPARs) eptinezumab
NVN ^[2]	2017	Richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn.
NHG ^[3]	2021	NHG-Standaard Hoofdpijn
EHF ^[71]	2022	Guideline on the use of CGRP mAbs for migraine prevention

Bijlage 5: Baselinekarakteristieken studies bij CM

Variabele	Dodick, 2019 Eptinezumab 100/300 mg/ 3mnd CM	PROMISE-2; Eptinezumab 100/300 mg/ 3mnd CM	DELIVER; eptinezumab 100/300 mg/ 3mnd EM+CM (subgroep CM)	Tepper, 2017 Erenumab 70 en 140 mg/mnd; CM (Subgroep Ashina, 2018 na falen ≥ 2 profylactica)	Takeshima, 2021 Erenumab 70 mg/maand CM+EM (subgroep CM)	HALO-CM Silberstein, 2017 Fremanezumab 675/3 mnd 225/4 wk; CM (subgroep na eerder botulinetoxine)	FOCUS Ferrari, 2019 Fremanezumab 675/3 mnd 225/4 wk EM+CM (subgroep CM; n=509)	Bigal, 2015 Fremanezumab 225/4 wk CM (n=177)	Sakai, 2021 Fremanezumab 675/3 mnd 225/4 wk CM	REGAIN Detke, 2018 Galcanezumab 120 en 240 mg/mnd (Ruff, 2019 in subgroep ≥2 falen (n=356))	CONQUER Mulleners, Galcanezumab 120 mg/mnd; EM+CM (subgroep CM; n=193)
Leeftijd (j), gemid. (range)	37	41	44	41 (43)	44	41	46 (47)	40	42-43	41 (43)	46 (46)
Vrouw (%)	81-90	88	90	83 (78-90)	85-89	88	84 (82)	86	85-86	85 (88)	86 (87)
Leeftijd met begin migraine	19		26	21	-	-					
Ziekte duur (j)	17-19	18	CM:11[EM17]	22 (25)	-	20	24 (25)	18	18-19	21 (23)	24 (25)
% met medicatieovergebruik	49-54	40	12	41% (45)	-	52	51	-		64 (69)	45 (65)
Chronische migraine (%) ^b	100	100	46	100	39	100	61 (100)	100	100	100	42 (100)
Aantal migraineaanvallen/maand	12-13	-	-	4,4	-	-		-	-	-	-
Aantal migrainedagen/maand ^b	16-17	16 (18,7)	14	18 (18)	-	16		17	15-16	19 (20)	13 (19)
Aantal migraine/migraineuze dagen		-	-	nvt	-	-		-	-	-	15 (21)
Aantal hoofdpijndagen/maand ^b	21-22	21	15	21	-	21 ^c		16	21-22	21 (19)	
% met add on aan andere profylaxe	35	37	-	-	7-8	21		40	21	15	
% met acute migrainemedicatie	-	-	-	78 (89)	95-96	-		-	92-93	-	-
AHD				-	-	13		15	-	- (16)	12 (16)
AMD			11	9 (11)	-	11		10	-	16	-

% zonder eerdere migraineprofylaxe	54%	85%	0	26	22-23	-	0	-	-	22 (Nvt)	0
% met eerdere migraineprofylaxe	46% (38-50)	15%	100	74; n=492	77-78	- ^d	100	-	-	78	100
% met eerder gefaalde profylaxe ^a			100	68; n=453	44-45		100			52	100
- geen			0	32	-		0			-	0
- ≥ 1			2:62	68	44-45		2: 50 (42)			52	2:52-54
- ≥ 2 [klassen]			3:31	49; n=327 (-)	23-25		3: 32 (35)			31 [30]	3:31-33
- ≥ 3 [klassen]			4:7	35	-		4: 18 (28)			18 [(15)]	4:14-11
Eerder gebruik faalde van*: (%)											
Topiramaat (anticonvulsiva)	20-25 ^e		72	66 (n=299)		30 (n=340)	67-77(73)			58 (n=330)	68-70
botulinetoxine	11-17		4	24 (n=105)		13-18	26 (34)			17	28-24
Bètablokkers	12-222		60	51 (n=231)		(n=165)	53-58 (55)			37	44
TCA (antidepressiva)	8-17		57	46 (n=209)		-	45-49 (52)			47	52
Flunarizine	-		39	16 (n=74)			15-21 (16)			10	16-10
Candesartan (lisinopril)	-		6	15 (n=70)			16-19 (20)			4 (n=21)	12
valproïnezuur	3-6		9	21 (n=99)			30-33 (30)			20	20-23

^a staken door onvoldoende effect of vanwege bijwerkingen - geen gegevens gevonden

^b de definities voor migraine en daarmee van CM wijken iets af tussen de erenumab studies en de studies met eptinezumab, fremanezumab en galcanezumab. Dit geldt ook voor de definities van hoofdpijndagen en migrainedagen; zie bijlage 5a voor de definities.

^c 21 hoofdpijndagen per maand (waarvan 13 hoofdpijndagen ten minste van matige ernst)

^d % van op eerder gefaalde of gebruikte middelen worden niet in de publicatie vermeld. 15% van de patiënten had eerder onabotulinetoxine A gebruikt en 30% topiramaat (bron: SmPC).

^e CSR van Dodick, 2019^[72]

AHD= aantal dagen met acute hoofdpijnmedicatie/maand; AMD= aantal dagen met acute migrainemedicatie/maand

* In deze tabel gaat het voor de studie van Dodick 2019 om het percentage dat eerder migraineprofylaxe heeft gebruikt. Uit de studie van Tepper/Ashina het percentage van de patiënten met ≥ 2 gefaalde medicatie opgenomen. In deze studie waren patiënten uitgesloten die geen therapeutische respons (niet nader gedefinieerd) hadden op een voldoende gedoseerde behandeling (> 6 wkn) van > 3 migraineprofylaxe klassen; patiënten die de behandeling stakten vanwege onvoldoende effect of bijwerkingen vielen echter niet onder deze definitie. Hierdoor waren in deze studie nog wel patiënten ingesloten die faalden op > 3 middelen. In HALO-CM waren patiënten uitgesloten die die geen therapeutische respons (niet nader gedefinieerd) hadden op ten minste 2 van de 4 genoemde klassen migraineprofylaxe (de duur is niet gespecificeerd).

In de DELIVER, FOCUS en CONQUER betrof het de gefaalde medicatie in de afgelopen 10 jaar; in REGAIN van de afgelopen 5 jaar. In de studie van Ferrari was falen gedefinieerd als geen relevant klinische verbetering na 3 maanden behandeling in een vaste dosis, staken vanwege bijwerkingen of een contra-indicatie. Uit de appendix in tabel 4 bij het artikel blijkt dat het meeste falen bij alle eerder gebruikte migraineprofylactica toegeschreven kan worden aan gebrek aan effectiviteit (58% bij topiramaat tot 90% bij onabotulinetoxine), en dat bijwerkingen als reden voor falen bij topiramaat (38%) relatief de grootste rol spelen vs. 5% bij botulinetoxine; dat contra-indicaties alleen bij valproïnezuur (8%) en bij flunarizine en bèta-blokkers (3%) een kleine rol spelen. In REGAIN was de reden van falen gedefinieerd als: stoppen vanwege onvoldoende respons of verdraagbaarheid/veiligheid in de afgelopen 5 jaar als gemeld door de patiënt.

Bijlage 5a: Verschillen in definities in de studies met CGRP-mAbs bij chronische migraine

	eptinezumab	erenumab	fremanezumab	galcanezumab
migraine	Zonder aura: hoofdpijn met beide van de kenmerken C en D (ICHD-3) Met aura (ICHD-3): tenminste 1 aura symptoom (als visueel, sensorisch, taal, motorisch) en tenminste 3 van 6 aura karakteristieken (spreiding \geq 5 min; symptoom duurt 5-60 min; \geq 2 symptomen volgen elkaar op; \geq 1 is unilateraal; \geq 1 is positief; tijdens aura of < 60 min is er hoofdpijn.	hoofdpijn (met of zonder aura) met ten minste één van onderstaande kenmerken (C of D) C. \geq 2 van de volgende pijnkenmerken: unilateraal; kloppend; gemiddelde-tot-ernstige intensiteit; of verergering bij inspanning of fysieke activiteit D. \geq 1 van de geassocieerde niet-pijn kenmerken: -misselijkheid en/of overgeven, of -zowel fotofobie en fonofobie).	hoofdpijn (met of zonder aura) met beide van onderstaande kenmerken volgens ICHD-3beta:	
chronische migraine	Hoofdpijn, ongeacht duur of ernst, \geq 15 dagen per maand en migraine \geq 8 dagen per maand			
migrainedag	elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt met de bovengenoemde criteria voor migraine. Of een dag met hoofdpijn die \geq30 minuten tot 4 uur aanhoudt en een patiënt migraine-specifieke medicatie heeft ingenomen en voldoet aan de ICHD-3-C en -D criteria voor migraine zonder aura.(Dodick: ICHD-3beta)	elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt met de bovengenoemde criteria voor migraine. Of een dag waarop een patiënt migraine-specifieke medicatie heeft ingenomen tijdens aura of hoofdpijn, ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen.	elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt met de bovengenoemde criteria voor migraine of waarschijnlijke migraine* . Of een dag waarop een patiënt migraine-specifieke medicatie innam tijdens een aura of hoofdpijn, ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen.	elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn die ten minste 30 min aanhoudt. Of een dag met een hoofdpijn waarvan de patiënt dacht dat het bij het begin van de aanval migraine was (dus met symptomen) en die werd gecoupeerd met een triptaan of een ergotamine. (CONQUER)
hoofdpijndag	elke kalenderdag met een hoofdpijn die ten minste 30 min aanhoudt of migrainedag	elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn of niet-migraine hoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt. Of een dag met	elke kalenderdag met een hoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt met tenminste een matig ernstige piekintensiteit. Of een dag met	elke kalenderdag met een hoofdpijn die ten minste 30 min aanhoudt (incl. migraine, waarschijnlijk migraine ^a en

		hoofdpijn, ongeacht de duur, waarvoor hoofdpijnmedicatie (<u>analgetica</u> , triptanen, ergotamine, <u>opioiden</u>) is ingenomen.	hoofdpijn, ongeacht de ernst of duur, waarvoor migraine-specifieke medicatie (triptanen, ergotamine) is ingenomen.	nonmigraine hoofdpijn)
Falen van eerdere medicatie	In DELIVER: onvoldoende effectiviteit of intolerantie vanwege bijwerkingen of contra-indicaties	In Ashina (subgroep Tepper): onvoldoende effectiviteit (geen specificatie) of slechte intolerantie vanwege bijwerkingen. In Tepper, waren patiënten uitgesloten die geen therapeutische respons (gedefinieerd als geen vermindering in hoofdpijnfrequentie, -duur of -ernst volgens het oordeel van de onderzoeker na tenminste 6 weken behandeling) op een voldoende gedoseerde behandeling van > 3 migraineprofylaxe klassen. -In Takeshima waren ook patiënten uitgesloten die geen therapeutische respons op > 3 migraineprofylaxe klassen hadden; maar zonder nadere definities.	-In FOCUS: onvoldoende effectiviteit of intolerantie vanwege bijwerkingen en inclusief een contra-indicatie In HALO-CM en Sakai 2021 waren patiënten uitgesloten die die geen/onvoldoende therapeutische respons (niet nader gedefinieerd) hadden op ≥ 2 klassen ^b migraineprofylaxe in een therapeutische dosering gedurende ≥ 3 mnd.	-In CONQUER: onvoldoende effectiviteit of intolerantie vanwege bijwerkingen; een contra-indicatie werd niet meegenomen in de definitie van falen -In Ruff (subgroep REGAIN): Staken met een migraine-profylacticum (met tenminste niveau C-bewijs in de in de AAN-richtlijn) vanwege non-respons of onvoldoende respons (niet nader gedefinieerd) of vanwege veiligheidsredenen of bijwerkingen in de voorafgaande 5 jaren. In REGAIN waren patiënten uitgesloten die geen therapeutische respons (niet nader gedefinieerd) hadden op ≥ 3 migraineprofylaxe klassen met niveau A of B-bewijs in de in de AAN-richtlijn in een max verdragen dosering (gedurende > 2 mnd).

^a Waarschijnlijke migraine: subtype van migraine waarin een van de migraine criteria afwezig is.

^b keuze was beperkt tot 4 klassen: cluster A: divalproex sodium en sodium valproate; cluster B: flunarizine en pizotifeen (calcium kanaal blokker); cluster C: amitriptyline, nortriptyline, venlafaxine, en duloxetine; cluster D: atenolol, nadolol, metoprolol, propranolol, en timolol (bron: protocol bij HALO-CM)

Bijlage 6 Uitkomsten studies bij CM

Bijlage 6a: Uitkomsten (on)gunstige effecten in RCT's van eptinezumab, erenumab, fremanezumab en galcanezumab bij CM

			Δ MMD	Δ MHD	Δ AMD/AHD	≥ 50% reductie in MMD ^d	ernstige bijwerkingen	% staken vanwege bijwerkingen
Dodick, 2019 Studie 005	12	Ep 100 mg/3 mnd Ep 300 mg/3 mnd placebo	-7,6 (SD: 6,9) -8,2 (SD: 7,0) -5,5 (SD: 6,6)			65/118 (55,1) 65/114 (57,0) 47/116 (40,5)	4/122 (3,3) 7/121 (5,8) 1/121 (0,8)	nvt ^f
PROMISE-2 Studie 011	12	Ep 100 mg/3 mnd Ep 300 mg/3 mnd placebo	-7,7 -8,2 -5,6	-8,2 -8,8 -9,4	-3,3 (SE:-) -3,5 (SE: -) -1,9 (SE:-)	205/356 (57,6) 215/350 (61,4) 144/366 (39,4)	- totaal 7 - 3/366	3/356 8/350 2/366
PROMISE-2 Subgroep (≥ 1)	12	Ep 100 mg/3 mnd Ep 300 mg/3 mnd placebo	-10,3 ⁱ -7,2 -5,7	-	-			
DELIVER Ashina, 2022	12 EM+CM	Ep 100 mg/3 mnd Ep 300 mg/3 mnd placebo	-4,8 (SE: 0,4) -5,3 (SE: 0,4) -2,1 (SE: 0,4)	- - -	- - -	126/299 (42%) 145/293 (49%) 32/298 (13%)	5/299 (2%) 7/294 (2%) 4/298 (1%)	1/299 (<1 %) 6/294 (2%) 3/298 (<1%)
DELIVER Subgroep CM	12 CM	Ep 100 mg/3 mnd Ep 300 mg/3 mnd placebo	-6,5 (SE:0,65) ^h -6,6 (0,66) -3,3 (0,66)	N=137 134 134				
Tepper, 2017	12 CM	E 70 mg/mnd E 140 mg/md placebo	-6.6 (SE: 0.4) -6.6 (SE: 0.4) -4.2 (SE: 0.4)	- - -	-3.5 (SE: 0.3) -4.1 (SE: 0.3) -1.6 (SE: 0.2)	75/188 (40%) 77/187 (41%) 66/281 (23%)	6/190 (3%) 2/188 (1%) 7/282 (2%)	0/190 (1%) 2/190 (1%) 2/286 (1%)
Ashina, 2018 ^[49, 73] (over de subgroepen van Tepper)	12 CM	geen (32%) E 70 mg/mnd E 140 mg/md placebo ≥ 1 (68%) E 70 mg/mnd E 140 mg/md Placebo	-7.9 (SE-) -6.1 (SE: -) -5.7 (SE-) -6.0 (SE-) -6.8 (SE: -) -3.5 (SE-)	- - -	-2.5 (SE: -) -2.5 (SE: -) -1.8 (SE: -) -3.8 (SE-) -4.9 (SE: -) -1.5 (SE-)	50% 42% 38% 35% 41% 17%	- - -	- - -

		≥ 2 (49 %) E 70 mg/mnd E 140 mg/md Placebo	-5,4 -7,0 -2,7	- n=92 n=92 n=141	-4,1 -5,4 -1,3	33/92;35,6% 38/92;41,3% 20/141;14,2%		
Takehima, 2021	24	E 70 mg/mnd placebo	-3,60 (0,38) -1,98 (0,38) Δ-1,62(-2,52 tot -0,73; p=0,089	3,85 (0,41) -2,57 (0,41) Δ-1,28 (-2,22 tot -0,33	-2,57 (0,32) -1,10 (0,32) Δ-1,47 (-2,24 tot - 0,71	41/130 (31,5%) 22/131 (16,8%) OR 2,33		
Subgroep CM	24	E 70 mg/mnd placebo	-5,11 -3,54 Δ-1,57(-3,39 tot 0,24; p=0,089	-	-	-	-	-
HALO-CM Silberstein, 2017	12	F 675/3 mnd F 225mg/mnd placebo	-4,9 (SE: 0,4) -5,0 (SE: 0,4) -3,2 (SE: 0,4)	-4,3 (SE: 0,3) -4,6 (SE: 0,3) -2,5 (SE: 0,3)	-3,7 (SE: 0,3) -4,2 (SE: 0,3) -1,9 (SE: 0,3)	141/375 (38%) 153/375 (41%) 67/371 (18%)	3/376 (<1%) 5/379 (1%) 6/375 (2%)	5/376 (1%) 7/379 (2 %) 8/375 (2%)
Subgroep na falen botox^e	12	F 675/3 mnd F 225mg/mnd placebo	Δ-1,3(-3,0 tot -0,4) Δ-2,0(-3,8 tot -0,2)					
FOCUS Ferrari, 2019	12 CM+EM	F 675/3 mnd F 225mg/mnd ^g placebo	-3,7 (SE: 0,3) -4,1 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3)	-3,9 (SE: 0,3) -4,2 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3)	-3,7 (SE: 0,3) -3,9 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3)	95/276 (34%) 97/283 (34%) 24/278 (9)	2/276 (<1%) 4/285 (1%) 4/277 1%)	1/276 (<1%) 4/285 (1%) 3/277 1%)
Subgroep CM^a	12 CM	F 675/3 mnd F 675 +225mg/mnd ^g placebo	-3,9(SE: 0,46) -4,5(SE: 0,45) -0,7(SE: 0,47)	- n=169 n=173 n=167	-	-		
Subgroep na falen botox^a	12	F 675/3 mnd F 225mg/mnd placebo	-2,7 (SE: 0,8) -3,2 (SE: 0,7) -0,2 (SE: 0,7)	- n=75 n=71 n=76	-	-		
Bigal, 2015		F 225mg/mnd placebo	Δ-1,72 (-3,7 tot 0,2)	-6,04 -4,2 ^b Δ -1,74 (-3,6 tot 0,1)	Δ -2,15 (-4,0 tot 0,3)		1/88 (1%)	
Sakai, 2021	12	F 675/3 mnd F 225mg/mnd ^g placebo	-4,1 (SE: 0,5) -4,9 (SE: 0,5) -2,8 (SE: 0,5) Δ-1,3(-2,3 tot -0,3) Δ-2,1(-3,1 tot -1,1)		-3,9 (SE: 0,4) -3,7 (SE: 0,4) -2,4 (SE: 0,4) Δ-1,4(-2,3 tot -0,6) Δ-1,3(-2,2 tot -0,4)		1/190 3/188 1/191	0/190 0/188 2/191
REGAIN Detke, 2018	13	G 120mg/mnd G 240mg/mnd placebo	-4,8 (0,4) -4,6 (0,4) -2,7 (0,4)	-4,8 (0,4) -4,6 (0,4) -3,0 (0,4)	-4,7 (0,4) -4,3 (0,4) -2,2 (0,3)	75/273 (27,6%) 75/274 (27,5%) 83/538 (15,4%)	1/273 5/274 4/538	1/273 4/274 6/538
Ruff,2019 subgroep	13	≥ 2 (32%) ^c G 120mg/mnd	-5,35 (0,71)	- n=74	-5,81 (0,69)	22/74 (29,6%)	-	-

REGAIN ≥ 2 falen		G 240mg/mnd placebo	-2,77 (0,66) -1,01 (0,54)	n=105 n=177	-3,40 (0,65) -1,35 (0,53)	19/104 (18,7%) 17/177 (9,4%)		
Ailani, 2019 Subgroep REGAIN na falen botox^f	13	G 120mg/mnd G 240mg/mnd placebo	-3,18(-) -2,26(-) -0,16(-)	- n=98/99 - 2.26 in totaal				
CONQUER Mulleners, 2020	13 CM+EM	G 120mg/mnd placebo	-4,1 (0,3) -1,0 (0,3)	-	-4,2 (0,3) -0,8 (0,3)	87/232 (37,5%) 31/230 (13,3%)	2/232 2/230	1/232 0/230
Subgroep CM van CONQUER	13 CM (42%)	G 120mg/mnd placebo	-6,0 (0,7) -2,2 (0,6)	-	-5,4 (0,6) -1,6 (0,6)	30/95 (32,0%) 9/98 (8,9%)	-	-

E= erenumab F=fremanezumab G=galcanezumab

Δ MMD= verandering in gemiddeld aantal (waarschijnlijke) migrainedagen per maand t.o.v. baseline In de studies is MMD verschillend gedefinieerd (bijlage 5a); in alle studies was de definitie volgens de IHS 3 en is in de definitie ook het aantal dagen waarop migrainespecifieke medicatie/hoofdpijn medicatie is gebruikt meegenomen.

Δ AMD= verandering in gemiddeld aantal dagen met acute migraine (specifieke) medicatie per maand t.o.v. baseline.

Δ AMD= verandering in gemiddeld aantal dagen met acute hoofdpijn medicatie per maand t.o.v. baseline.

MHD=maandelijkse hoofdpijndagen; zie voor de verschillen in definities tabel

* in sommige studies is het aantal dagen met acute migraine (specifieke) medicatie (AMD) weergegeven (Tepper, 2017) en in ander studies (HALO-CM, Ferrari,) het aantal dagen met acute hoofdpijnmedicatie (AHD). Doordat in de verschillende studies ook andere definities (zie Bijlage 5a) zijn gebruikt, lopen de uiteindelijke betekenissen van de termen mogelijk niet zo heel veel uiteen.

^a Bron: CSR FOCUS

^b bron: p. 33/116 EPAR AJOVY

^c bronnen: Ruff, 2019 Ailani, 2019 en de SmPC van galcanezumab; in de EPAR van galcanezumab zijn andere patiënten aantallen en waarden gevonden (p. 88/144); mogelijk gaat het hier om het falen van tenminste 2 klassen.

^d De aantallen zijn teruggerekend van uit de in de publicaties genoemde percentages en de EAS populatie. Voor HALO-CM betreft het hoofdpijndagen van tenminste matige ernst i.p.v. MMD.

^e Bron: SmPC galcanezumab

^f Ailani heeft subgroepen uit 3 studies gepoold, waarvan 2 studies over EM; alleen de waarden voor de populatie met CM uit REGAIN zijn relevant.

^g de maandelijkse dosering wijkt voor de populatie met CM in de FOCUS, Sakai 2021 en de HALO-CM studie af van de geregistreerde dosering, doordat de dosis in maand 1 625 mg bedraagt.

^h bron = CSR DELIVER pg 186/881 tabel 29

ⁱ bron=CSR PROMISE 2 pg 129/3236.

^j nvt want eenmalige toediening

Bijlage 6b Uitkomsten metanalyses van CGRP-mAbs bij CM

	CM	50% respons (95% BI)	MMD (95% BI)	MHD(95% BI)	AMD(95% BI)	HIT-6	TRAE
Vandervorst, 2021	7 RCT's	-	-2,2 (-2,6 tot -1,7)	-	-	-	-
Lu, 2021	6 RCT's	RR: 1,6 (1,4 tot 1,8)	-2,1 (-2,6 tot -1,7)	-1,9 (-2,4 tot -1,5)	-1,9(-2,3 tot-1,6)	-2,3 (-2,9 tot -1,6)	RR:1,5 (1,2 tot 2,0)
Frank, 2021	7 RCT's	OR: 2,3 (2,1 tot 2,6)	-	-	-	-	-

Bijlage 6c: Uitkomsten op functioneren en kwaliteit van leven bij therapieresistente CM in RCT's voor eptinezumab, erenumab, fremanezumab en galcanezumab

	eptinezumab	erenumab ^[48]	fremanezumab ^[53]	galcanezumab
HIT-6	DELIVER: (alleen EM+CM) PROMISE 100 mg: (-6,2 vs -4,5); Δ vs pl: -1,7 (-2,8, -0,7) 300 mg: (-7,3 vs -4,5); Δ vs pl: -2,9 (-3,9, -1,8) Dodick 2019: 100 mg: (-6,9 vs -5,8); Δ vs pl: -1,1 300 mg: (-10,0 vs -5,8); Δ vs pl: -4,2	Lipton 2019, SmPC ^a : 70 mg: (-5,6 vs -3,1); - Δ vs pl: -2,5 (-3,7 tot -1,2) 140 mg: (-5,6 vs -3,1); - Δ vs pl: -2,5 (-3,7 tot -1,2)	FOCUS (alleen EM+CM)* HALO-CM, SmPC: -/kwartaal: (-6,4 vs -4,5) Sakai 2021: - /kwartaal: (-8,0 vs -6,5); - Δ vs pl: -1,5 \pm 0,7(SE)	CONQUER: -; voor EM n.s. ^[14] REGAIN: -
EQ-5D	- wel gemeten, niet gerapporteerd	-	FOCUS (alleen EM+CM)* HALO-CM: over 3 mnd: - - /kwartaal: na 4 wk (4,6 vs 2,2); Δ vs pl: 2,4 \pm 1,18 -/Mnd: na 4 wk (4,8 vs -2,2); Δ vs pl: 2,6 \pm 1,18	CONQUER (CM): Index: - VAS: 2,5 vs -0,9; Δ vs pl: 3,4
MIDAS	-	Lipton 2019, SmPC ^a : 70 mg: (-19,4 vs -7,5); Δ vs pl: -11,9 (-19,3 tot -4,7) 140 mg: (-19,8 vs -7,5); Δ vs pl: -12,3 (-19,7 tot -4,8)	FOCUS (alleen EM+CM)* HALO-CM: -	CONQUER (CM) -20,3 (6,4) Δ vs pl: -18,6 (-33,4 tot -3,8) REGAIN: 120 mg: (-20,3 vs -11,5) ; Δ vs pl: -8,7 (-16 tot -1) 240 mg: (-23,1 vs -11,5) ; Δ vs pl: -5,5 (-13,1 tot 2,1)
MSQ-RFR	-	Lipton 2019: 70 mg: (17,7 vs 11,8); Δ vs pl: 5,9; -% met toename \geq 5 pnt: 69% vs. 62%(pl) 140 mg: (19,1 vs 11,8); Δ vs pl: 7,3 -% met toename \geq 5 pnt: 74% vs. 62%(pl)	FOCUS (alleen EM+CM)* HALO-CM: /kwartaal: Δ vs pl: 5,6 (20,3 vs 14,7) /Mnd: Δ vs pl: 6,3 (21,0 vs 14,7)	CONQUER (CM): 20,6 (2,1); pl=6,7 Δ vs pl: 13,9 (8,2 tot 19,6) REGAIN: 120 mg: (21,8 vs 16,8) Δ vs pl: 5,1 (2-8) 240 mg: (23,1 vs 16,8); Δ vs pl: 6,3 (3-9)

HIT-6=Headache Impact Test 6-item; MIDAS= Migraine Disability Assessment score; MSQ-RFR= Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire-Role Function-Restrictive

pl=placebo - geen gegevens * ook in CSR geen uitkomsten over QoL voor de subgroep met EM

ns=niet statistisch significant verschil

^a Voor HIT-6: verandering en afname ten opzichte van baseline werden beoordeeld in de laatste 4 weken van de dubbelblinde behandelfase van 12 weken. Voor MIDAS: verandering en

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport eptinezumab (Vyepti®) bij de behandeling van therapieresistente chronische migraine | juli 2023

afname ten opzichte van baseline werden beoordeeld over een periode van 12 weken. Voor datacollectie is een terugroeperperiode van 3 maanden gebruikt. (bron SmPC erenumab)

Literatuur

1. ZIN. GVS-advies CGRP-remmers erenumab (Aimovig®), fremanezumab (AJOVY®) en galcanezumab (Emgality®) bij de behandeling van chronische migraine. 2021. Geraadpleegd op april 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/gvs-advies-cgrp-remmers>.
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn. 2017. Geraadpleegd op april 2023 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/profylactische_behandeling_migraine.html.
3. NHG. NHG Standaard Hoofdpijn (Versie 5.0). 2021. Geraadpleegd op maart 2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn>.
4. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society Cephalalgia 2018; 38: 1-211.
5. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020; 396: 1204-22.
6. RIVM. Migraine Geraadpleegd op maart 2023 via <https://www.vzinfo.nl/migraine/ziektelast><https://www.vzinfo.nl/migraine>.
7. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. London, 24 January 2007. Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 Geraadpleegd op januari 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
8. CHMP. Assessment report Aimovig. 31 May 2018. EMA/CHMP/413393/2018 Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Launer LJ, Terwindt GM and Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology 1999; 53: 537-42.
10. ZN. CGRP-Remmers artsenverklaring (erenumab, fremanezumab, galcanezumab). 2021. Geraadpleegd op april 2023 via <https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=6856736768&title=CGRP-remmers>.
11. Ray JC, Chen Z, Ramsay G, et al. Status migrainosus inpatient treatment with eptinezumab (SMITE): study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open 2022; 12: e059647.
12. NVN Werkgroep Hoofdpijn. Document over de positionering van erenumab en de nieuwe klasse van monoclonale antilichamen tegen CGRP of de CGRP receptor in de profylactische behandeling van migraine 2018.
13. NHV. Voorstel Nederlandse Hoofdpijnvereniging voor criteria voor subgroepen van migraine patiënten die in aanmerking zouden moeten komen voor vergoeding binnen de basis verzekering van profylactische behandeling met CGRP remmers.2020.
14. Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021;

- 92: 466-72.
15. Vo P, Fang J, Bilitou A, et al. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain* 2018; 19: 82.
 16. Stafford MR, Hareendran A, Ng-Mak DS, et al. EQ-5D™-derived utility values for different levels of migraine severity from a UK sample of migraineurs. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 65.
 17. Dodick DW, Silberstein S, Saper J, et al. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. *Headache* 2007; 47: 1398-408.
 18. Kudrow D, Cady RK, Allan B, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol* 2021; 21: 126.
 19. EMA. SmPC Ajovy 02/06/2021 - EMEA/H/C/004833 First published: 17/04/2019 Last updated: 07/06/2022 Geraadpleegd op mei 2023 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>.
 20. EMA. Summary of product characteristics. Aimovig -EMEA/H/C/004447. First published 08/08/2018 Last updated 02/03/2022. Geraadpleegd op mei 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf
 21. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia* 2020; 40: 543-53.
 22. EMA. SmPC Vyetpi (eptinezumab) First published 15/02/2022 Last updated 29/11/2022. 2022.
 23. EMA. Summary of product characteristics. Emgality - EMEA/H/C/004648 First published: 14/02/2019 Last updated: 11/11/2022. Geraadpleegd op mei 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf.
 24. Tessitore A and Russo A. Is targeting CGRP the right pathway to prevent migraine? *Lancet* 2019; 394: 984-6.
 25. CHMP. Assessment report AJOVY Procedure No. EMEA/H/C/004833/0000 31 January 2019 EMA/118499/2019 2019. Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 26. CHMP. Assessment report Emgality. 20 September 2018 EMA/708631/2018 2018. Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 27. Lambrou G, Hill B, Murphy M, et al. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain* 2020; 21: 61.
 28. Pensato U, Favoni V, Pascazio A, et al. Erenumab efficacy in highly resistant chronic migraine: a real-life study. *Neurol Sci* 2020; 41: 457-9.
 29. EMA. EPAR Vyepti (eptinezumab) First published 15/02/2022. 2022. Geraadpleegd op mei 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyepti-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 30. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) erenumab Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010699/201911. 25 June 2020 EMA/392983/2020. 2020. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/aimovig-h-c-psusa-00010699-201911-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.

31. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) erenumab. 12 December 2019 EMA/691366/2019 Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010699/201905 2019. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/aimovig-h-c-psusa-00010699-201911-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
32. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) fremanezumab. EMEA/H/C/PSUSA/00010758/202103. 2021. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/ajovy-h-c-psusa-00010758-202103-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
33. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)0 : fremanezumab. 30 April 2020 Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010758/202003 2020. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/ajovy-h-c-psusa-00010758-202003-epar-scientific-conclusions-grounds-recommending-variation-terms_en.pdf.
34. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) : galcanezumab. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010733/201903 2019. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/emgality-h-c-psusa-00010733-201903-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
35. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). EMA/408407/2021. 2021. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/emgality-h-c-psusa-00010733-202009-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
36. Ornello R and Sacco S. A new option for patients with treatment-resistant migraine. *Lancet Neurol* 2022; 21: 578-9.
37. Nederland B. Factsheet Intraveneuze versus subcutane toediening. 2021. Geraadpleegd op juni 2023 via file:///C:/Users/m0a/Downloads/fs_intraveneuze_versus_subcutane_toediening_20210822-1.pdf.
38. Overton PM, Shalet N, Somers F, et al. Patient Preferences for Subcutaneous versus Intravenous Administration of Treatment for Chronic Immune System Disorders: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence* 2021; 15: 811-34.
39. Jin JF, Zhu LL, Chen M, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 923-42.
40. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, et al. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient* 2014.
41. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 2019; 39: 1075-85.
42. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94: e1365-e77.
43. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Patient-identified most bothersome symptom in preventive migraine treatment with eptinezumab: A novel patient-centered outcome. *Headache* 2021; 61: 766-76.
44. Lipton RB, Charleston Lt, Tassorelli C, et al. Patient-reported outcomes, health-related quality of life, and acute medication use in patients with a $\geq 75\%$

- response to eptinezumab: subgroup pooled analysis of the PROMISE trials. *J Headache Pain* 2022; 23: 23.
45. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain* 2020; 21: 120.
 46. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 597-607.
 47. 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. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425-34.
 48. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology* 2019; 92: e2250-e60.
 49. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2018; 333102418788347.
 50. Takeshima T, Sakai F, Hirata K, et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2021; 61: 927-35.
 51. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-22.
 52. Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, et al. Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine. *Neurology* 2020; 95: e878-e88.
 53. 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. *Lancet* 2019; 394: 1030-40.
 54. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1091-100.
 55. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211-e21.
 56. Ford J, Tassorelli C, Leroux E, et al. Changes in patient functioning and disability: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN). *Qual Life Res* 2021; 30: 105-15.
 57. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia* 2019; 39: 931-44.
 58. Mulleners WM, Kim BK, 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.
 59. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain* 2021; 22: 128.
 60. Lu J, Zhang Q, Guo X, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal

- Antibody Versus Botulinum Toxin for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Evidence From Indirect Treatment Comparison. *Front Pharmacol* 2021; 12: 631204.
61. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, et al. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2021; 41: 1222-39.
 62. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020; 40: 241-54.
 63. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, et al. Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 2348-56.
 64. Ashina M, McAllister P, Cady R, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with migraine and self-reported aura: Post hoc analysis of PROMISE-1 and PROMISE-2. *Cephalalgia* 2022; 42: 696-704.
 65. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache* 2021; 61: 662-72.
 66. Cowan RP, Marmura MJ, Diener HC, et al. Quantity changes in acute headache medication use among patients with chronic migraine treated with eptinezumab: subanalysis of the PROMISE-2 study. *J Headache Pain* 2022; 23: 115.
 67. Wang X, Wen D, He Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain* 2022; 23: 105.
 68. Yang CP, Zeng BY, Chang CM, et al. Comparative Effectiveness and Tolerability of the Pharmacology of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor for the Prevention of Chronic Migraine: a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Neurotherapeutics* 2021; 18: 2639-50.
 69. Masoud AT, Hasan MT, Sayed A, et al. Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci* 2021; 427: 117505.
 70. CHMP. Assessment report Aimovig (sterkte van 140 mg) EMEA/H/C/004447/X/0001 28 February 2019 EMA/CHMP/199629/2019 2019. Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aimovig-h-c-4447-x-0001-epar-assessment-report_en.pdf.
 71. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain* 2022; 23: 67.
 72. BioPharmaceuticals A. CSR. A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Dose-Ranging Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ALD403 Administered Intravenously in Patients with Chronic Migraine 2017. Geraadpleegd op via.
 73. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017; 89: 1237-43.