



HOOFDSTUK 12

VNHC-HANDVAT VOORSCHRIJVEN CGRP-
REMMERS BIJ MIGRAINE-PROFYLAXE

VERSIE 2 - JANUARI 2022

INLEIDING

Dit handvat beschrijft de visie van de VNHC voor de beroepsgroep neurologen over het gebruik van monoklonale antilichamen tegen CGRP of de CGRP-receptor (CGRP-remmers) bij migraine-profylaxe. De auteurs hebben het concept handvat in de handvattencommissie van de VNHC bediscussieerd en de commentaren van collegae tijdens drie inspraaksessies in deze uiteindelijke versie verwerkt.

Dit handvat is opgesteld niet alleen vanuit medisch maar ook maatschappelijk perspectief, waarbij is rekening gehouden met de schaarste in de zorg, reden waarom de lat hoger is gelegd dan de inzet bij minimaal 4 migraine-dagen per maand waarvoor de EMA de indicatie heeft afgegeven. Als bronnen hiervoor zijn gebruikt de standpunten van Nederlandse, Duitse, Europese en Amerikaanse hoofdpijnorganisaties en NICE^{1,2,3,4,5,6,7}. Samengevat ziet de VNHC het gebruik van de CGRP-remmers voorbehouden voor drie groepen migrainepatiënten die we zullen beschrijven. Het voorschrijven van deze middelen adviseren wij te beperken tot de behandelaren in de hoofdpijncentra. Het handvat is niet bedoeld als vervanging voor de richtlijn Migraine van de NVN maar als aanvulling daarop, m.n. omdat die richtlijn geen informatie over CGRP-remmers bevat.

UITGANGSPUNTEN M.B.T. ZIEKTELAST BIJ MIGRAINE

Het primaire eindpunt in de trials met CGRP-remmers is het aantal migrainedagen/maand. Algemeen geaccepteerd is de visie dat dit een te beperkte uitkomstmaat is voor de klinische praktijk. De VNHC laat zich in dit handvat leiden door twee klinische parameters: het aantal migrainedagen en de ervaren ziektelast. Enerzijds tellen we het aantal migrainedagen per maand (MMD) en anderzijds wegen we de hoeveelheid hinder (disability) door de migraine. Voor dit laatste gebruiken we bij voorkeur de HALT-index⁸, een gevalideerde 5-punten vragenlijst, welke een verbeterde versie is van de bekende MIDAS-score. De centra die HIX gebruiken moeten met de HIT-6 werken als ze binnen standaardcontent willen blijven.

Een interessant alternatief voor het louter tellen van het aantal maandelijks migraine dagen (MMD's) waarbij informatie over de ernst van de aanval niet wordt meegewogen, is het "Total Pain Burden"-concept beschreven door Ailani⁹. Deze methode houdt ook rekening met het aantal

uren per migraine dag en de pijnscore en doet meer recht aan de dagelijkse last van de individuele migrainepatiënt.

In de praktijk en uit een recente studie¹⁰ blijkt dat het onderscheid tussen episodische en chronische migraine op basis van 15 migraine dagen per maand geen recht doet aan de ziektelast.

En daarom wordt gepleit om deze drempel bij 8 hoofdpijndagen per maand te leggen wat de impact en ziektelast realistischer weer zal geven.

We onderscheiden op die manier drie vormen van migraine met een vergelijkbaar hoge ziektelast: (1) episodische migraine (4-7 MMD) met hoge HALT/MIDAS-score, (**HBEM**), (2) episodische migraine met hoge frequentie (8-14 MMD), (**HFEM**), en (3) chronische migraine (**CM**)^{11,10}.

HOE WORDT HET SUCCES VAN DE THERAPIE GEËVALUEERD?

Bij episodische migraine wordt therapeutisch succes gedefinieerd als een vermindering van het gemiddelde maandelijks aantal migrainedagen met 50% of meer. Bij chronische migraine geldt een reductie van 30% MMD's of meer. Uitgangspunt is de toestand in de periode van 1-3 maanden vóór starten van de behandeling (dagboekdocumentatie wordt daarom aanbevolen). Registratie middels een elektronische dagboekmethode toonde aan dat er van respons gesproken kan worden indien er na 6 maanden afname is van het aantal migrainedagen met minimaal 30% gedurende ten minste de helft van het aantal maanden¹². Alternatieve criteria zijn significante verbeteringen in gevalideerde, migraine-specifieke, patiënt gerelateerde uitkomstmaten zoals een verlaging van 30% in de HALT-index (zie bijlages)⁸. De HALT-index zetten we daarom in bij de evaluatie van HBEM.

HOE LANG MOET BEHANDELD WORDEN?

Als de therapie effectief is, kan na 1-2 jaar een stoppoging worden ondernomen om te controleren of de behandeling nog nodig is. In een studie werd gezien dat na staken bij een groot aantal patiënten de migraine na drie maanden weer toenam¹³. Bij vrouwen zou een natuurlijk stopmoment de overgang kunnen zijn, immers bij 2/3 van de vrouwen neemt de frequentie van de migraine af na de overgang¹⁴. Als er geen therapeutisch effect is na 6 maanden, wordt de therapie in principe beëindigd. Er zijn klinische aanwijzingen dat switchen tussen CGRP-remmers (*zie gepast gebruik afspraken cgrp-remmers*) effectief kan zijn. Zo ook zijn er aanwijzingen dat combinatie met andere profylactica inclusief botuline-toxine A een versterking van het

preventieve effect geeft¹⁵.

WAT ZIJN DE CONTRA-INDICATIES EN WAARSCHUWINGEN VOOR HET GEBRUIK VAN MONOKLONALE ANTILICHAMEN?

De CGRP-remmers mogen niet worden gebruikt bij zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding. Zwangerschapswens is een goede reden om CGRP-remmers te staken, i.v.m. hun lange halfwaardetijd > 5 maanden voor conceptie. Informed consent voor behandeling inclusief deze informatie over consequenties bij zwangerschap vastleggen in status.

Informatie over lactatie uit Lactmed, 21 juni 2021: “No information is available on the passage of mAb into breastmilk. Because the mAb are a large protein molecule with a molecular weight of around 150,000 Da, the amount in milk is likely to be very low and absorption is unlikely because it is probably destroyed in the infant’s gastrointestinal tract. One 21-month-old infant was breastfed during maternal erenumab therapy without any adverse effects. Until more data become available, mAb-injection should be used with caution during breastfeeding, especially while nursing a newborn or preterm infant.”

Er is geen informatie over effectiviteit en veiligheid van CGRP-remmers bij jongeren tot 18 jaar, voor hen zijn ze niet vergoed beschikbaar. Wij raden off label voorschriften op dit moment af.

CGRP-remmers mogen uit voorzorg niet worden gebruikt bij patiënten met bekende (obstructieve) hart- en vaatziekten en de VNHC raadt gebruik af bij patiënten met inflammatoire darmaandoeningen, COPD, pulmonale hypertensie, de ziekte van Raynaud, wondgenezingsstoornissen of ontvangers van transplantaten. De FDA heeft voor erenumab een aantekening voor hypertensie afgegeven. Aangezien de beschikbare onderzoeken tot dusver alleen patiënten omvatten zonder relevante ziekten, blijft voorzichtigheid geboden bij patiënten met eerdere of andere chronische ziekten.

Het valt te overwegen mensen op CGRP-remmers te adviseren 2x per jaar de bloeddruk te (laten) controleren.

IS HET ZINVOL OM TE SWITCHEN TUSSEN VERSCHILLENDE CGRP-REMMERS ALS DE BEHANDELING NIET WERKT OF ONACCEPTABELE BIJWERKINGEN GEEFT?

Er zijn nog geen gegevens uit gerandomiseerde onderzoeken om deze vraag te kunnen beantwoorden. Het lijkt dan het meest voor de hand liggend om in eerste instantie van een

antilichaam tegen de CGRP-receptor over te gaan naar een antilichaam tegen CGRP of vice versa, maar hiervoor is geen evidence¹⁶.

WELKE PATIËNTEN KUNNEN WE EEN CGRP-REMMER (VERGOED) VOORSCHRIJVEN VOOR PROFYLAXE VAN MIGRAINE?

De goedkeuringen van FDA en EMA betreffen de preventieve behandeling van patiënten van 18 jaar of ouder met migraine (FDA) of (EMA) met 4 of meer migrainedagen per maand. Voor deze indicatie is een voorschrift dus 'on label'. Voor deze indicatie bestaat in Nederland echter geen vergoeding.

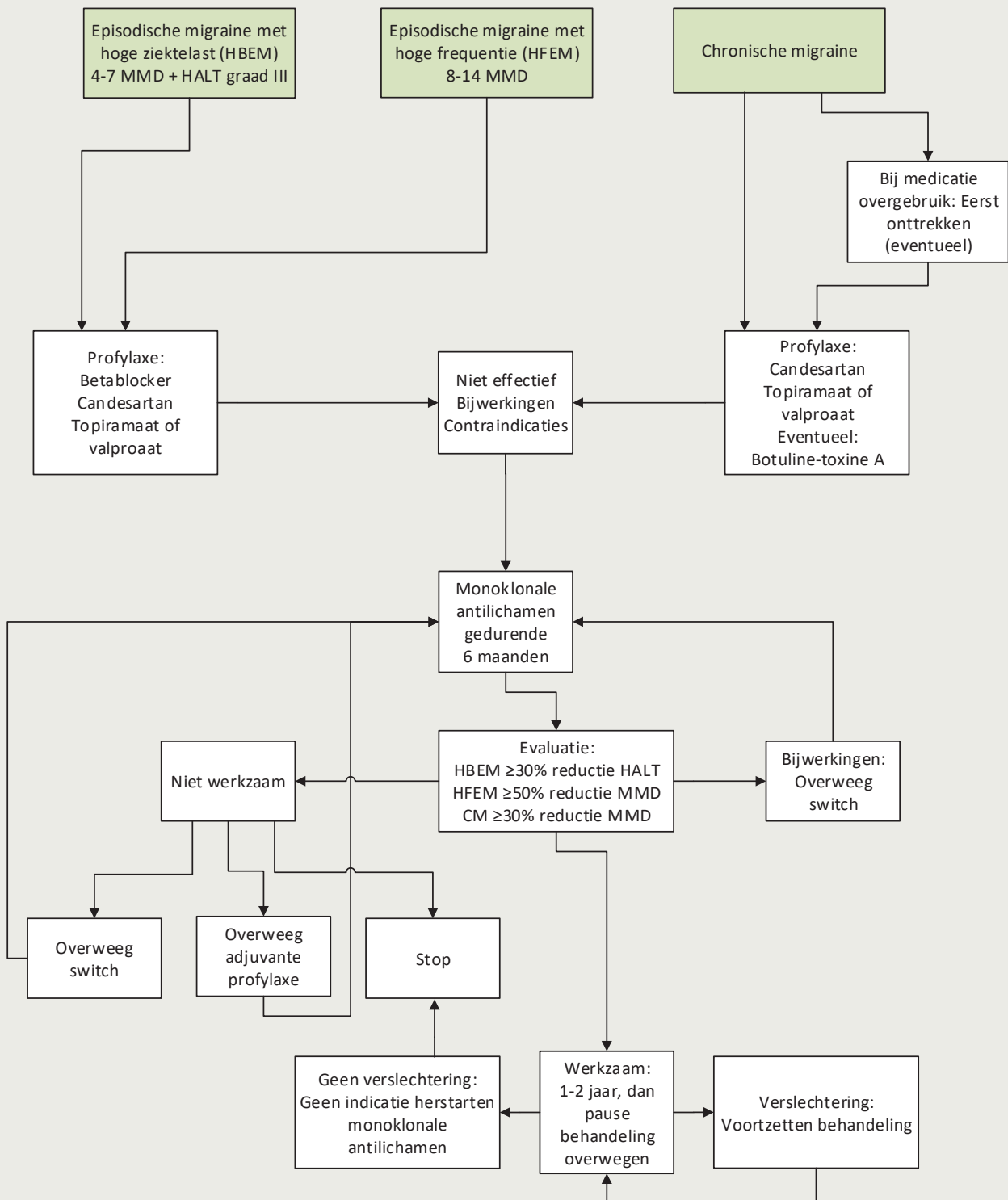
Sinds 1 november 2021 zijn de condities bekend waaronder voor een subgroep met chronische migraine, falende preventieve behandeling met topiramaat of valproaat én met botox, en na uitsluiten van MOH, vergoeding bestaat. Hiervoor dient de voorschrijver naast een recept ook een artsenverklaring in te vullen, die in bijlage aan het eind van dit hoofdstuk is opgenomen. De patiënt dient d.m.v. een dagboekje het effect te monitoren. De voorschrijver dient de patiënt hierover en over de stopcriteria te informeren (bij voorkeur vast te leggen in het EPD bij het informed consent).

Voor de opname in het GVS op de indicatie episodische migraine worden voorbereidingen getroffen. Voor patiënten met EM is er nog geen vergoedingsmogelijkheid. Wel bestaat de mogelijkheid de middelen voor te schrijven voor eigen rekening van de patiënt. Dit kost ongeveer €500 per maand.

VNHC-STANDPUNT: WIE SCHRIJVEN WE DE CGRP-REMMERS VOOR?

De VNHC staat op het standpunt dat er drie vormen van migraine in aanmerking komen voor behandeling met CGRP-remmers, wanneer meest gebruikelijke behandelingen hebben gefaald^{1,17}: chronische migraine (CM), episodische migraine met hoge frequentie (HFEM) en episodische migraine met hoge ziektelast. Naast CM noemen we daarom in het stroomdiagram EM met veel MMD (8-14) én EM met minder MMD (4-7) maar met hoge ziektelast (HALT: 11-20 of graad III).

Patiënten met deze specifieke vormen van migraine zijn bij falen van drie bekende preventieve behandelingen in zeer hoge nood en ernstig belemmerd in hun welzijn en kwaliteit van leven¹⁰. Zij dienen daarom alle drie in aanmerking te komen voor behandeling met een CGRP-remmer, zoals het label ook toelaat. Het is duidelijk dat vergoeding hierbij een belemmering is, dit kan de voorschrijver met de patiënt bespreken.



Lifting The Burden

in official relations with
the World Health Organization

The Global Campaign against Headache

HALT-30 Index*

Uw antwoorden op de vijf eenvoudige vragen kunnen ons helpen te begrijpen in welke mate hoofdpijn uw leven beïnvloedt.

(Verloren tijd als gevolg van hoofdpijn – 30 dagen)

Beantwoord alstublieft de vijf volgende vragen zorgvuldig

1 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen maand** kon u **niet** naar uw werk of school gaan vanwege uw hoofdpijn?

--	--

2 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen maand** kon u **minder dan de helft** van uw gebruikelijke werkzaamheden uitvoeren op uw werk of school vanwege uw hoofdpijn?
(Tel niet mee de dagen die u bij vraag 1 hebt ingevuld, waarop u werk of school gemist heeft.)

--	--

3 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen maand** kon u **geen** huishoudelijke taken verrichten vanwege uw hoofdpijn?
(Tel niet mee de dagen die u bij vraag 1 of 2 hebt ingevuld.)

--	--

4 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen maand** kon u **minder dan de helft** van uw gebruikelijke huishoudelijke taken verrichten vanwege uw hoofdpijn?
(Tel niet de dagen mee die al geteld zijn bij de voorgaande vragen.)

--	--

5 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen maand** hebt u familie-, sociale- of recreatieve gebeurtenissen **moeten overslaan** vanwege uw hoofdpijn?

--	--

TOTAAL

--	--	--

* De HALT is nauw gebaseerd op de eerste vijf vragen van de MIDAS, ontwikkeld door R.B.Lipton en W.F.Stewart.

The translation and dissemination of these PRO tools is made possible thanks to independent medical educational sponsorship from Eli Lilly and Company. Neither Springer Healthcare IME nor Eli Lilly and Company have had any influence over the content.

Lifting The Burden

in official relations with
the World Health Organization

The Global Campaign against Headache

HALT-90 Index*

(Verloren tijd als gevolg van hoofdpijn – 90 dagen)

Mogelijk wordt u gevraagd deze korte vragenlijst voor het begin van de behandeling in te vullen.

Uw antwoorden op de vijf eenvoudige vragen kunnen ons helpen te begrijpen in welke mate hoofdpijn uw leven beïnvloedt, en uw behandeling daarop aan te passen.

Beantwoord alstublieft de volgende vijf vragen zorgvuldig

1 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen drie maanden** kon u **niet** naar uw werk of school gaan vanwege uw hoofdpijn?

2 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen drie maanden** kon u op uw werk of op school **minder dan de helft** van de gebruikelijke hoeveelheid werkzaamheden uitvoeren vanwege uw hoofdpijn?
(Tel niet mee de dagen die u bij vraag 1 hebt ingevuld, waarop u werk of school gemist heeft.)

3 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen drie maanden** kon u **geen** huishoudelijke taken verrichten vanwege uw hoofdpijn?
(Tel niet mee de dagen die u bij vraag 1 of 2 hebt ingevuld.)

4 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen drie maanden** kon u **minder dan de helft** van uw gebruikelijke huishoudelijke taken verrichten vanwege uw hoofdpijn?
(Tel niet de dagen mee die al geteld zijn bij de voorgaande vragen.)


5 Hoeveel **dagen** in de **afgelopen drie maanden** hebt u familie-, sociale- of recreatieve gebeurtenissen **moeten overslaan** vanwege uw hoofdpijn?

Beoordeling (I-IV geven in oplopende volgorde de noodzaak van medische zorg aan; zowel III als IV geven hoge noodzaak aan)

0-5	Minimale of weinig frequente invloed	Graad I
6-10	Lichte of weinig frequente invloed	Graad II
11-20	Matige invloed	Graad III
20+	Ernstige invloed	Graad IV

TOTAAL

* De HALT is nauw gebaseerd op de eerste vijf vragen van de MIDAS, ontwikkeld door R.B.Lipton en W.F.Stewart.

ARTSENVERKLARING Ingevuld formulier is bestemd voor apothek		B IN TE VULLEN DOOR DE VOORSCHRIJVER doorloop onderstaande criteria en kruis aan, teken dit formulier bij 'C', toevoegingen/correcties maken dit formulier ongeldig.		C HANDTEKENING ARTS zorg voor juiste, leesbare en gedateerde handtekening	
CGRP-REMMERS (erenumab, fremanezumab, galcanezumab)		Hier invullen: Ondergetekende, neuroloog met aandachtsgebied hoofdpijn, die een CGRP-remmer voorschrijft aan verzekerde, verklaart dat verzekerde:		Deze artsverklaring is naar waarheid ingevuld	
NB: Uitsluitend de laatste versie van de artsverklaring wordt geaccepteerd door de zorgverzekeraar. Controleer dit op http://www.znformulieren.nl		1 18 jaar of ouder is en lijdt aan chronische migraine (maandelijks minimaal 15 dagen hoofdpijn waarvan minimaal 8 dagen migraine)	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 2 <input type="checkbox"/> NEE	kolom 1*	kolom 2*
VERSIE: 1.1 Ingangsdatum: 01-11-2021 NUMMER: 133		2. én op 17 september 2021 in het kader van een zogeheten managed access program al was ingesteld op een CGRP-remmer	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 5 <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 3		
A VERZEKERDEGEGEVENS vul de gevraagde gegevens volledig in		3. én onvoldoende behandelbaar is gebleken met topiramaat of valproaat gedurende twee maanden behandeling in adequate doseringen	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 4 <input type="checkbox"/> NEE		XO
naam: geboortedatum: verzekerdenummer: adres:		4. én tevens onvoldoende behandelbaar is gebleken met botulinetoxine A (6 maanden volgens PREEMPT-protocol)	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 5 <input type="checkbox"/> NEE		XO
ruimte voor patiëntenetiket / ponsplaatje		5. én behandeld gaat worden overeenkomstig de start-stopcriteria zoals die voor de CGRP-remmers tot stand zijn gekomen (zie achterzijde formulier)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	12	XO
					D IN TE VULLEN DOOR APOTHEEKHOUDENDE De apothekhoudende verklaart dat het voorgeschreven geneesmiddel o.b.v. deze artsverklaring en de bijbehorende apotheekinstructie is: <input type="checkbox"/> a) afgeleverd, ten laste van de zorgverzekeraar <input type="checkbox"/> b) afgeleverd, NIET ten laste van de zorgverzekeraar <input type="checkbox"/> c) NIET afgeleverd AGB-code apothekhoudende: datum: handtekening apothekhoudende: * 1. Indicaties eindigend in kolom 1 voldoen wel aan de vergoedingsvoorwaarden zoals vastgelegd in nummer 133 van Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. 2. Indicaties eindigend in kolom 2 voldoen hier niet aan. 3. Een verklarende lijst voor de vergoedingscodes in kolom 1 en 2 kunt u vinden op www.znformulieren.nl .
				© 2021 ZORGVERZEKERAARS NEDERLAND 	

Bovenstaande artsverklaring geldt op moment van publicatie. Zie onderstaande website voor de meest recente versie:

<https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=6856736768&title=CGRP-remmers>



GEPAST GEBRUIK AFSPRAKEN CGRP-REMMERS (START- EN STOPCRITERIA)*

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.

