

June 1st, 2021

Madame, Monsieur,

Il a été porté à l'attention des membres de la Société canadienne des maux de tête que certaines compagnies d'assurance refusent de couvrir la combinaison de Botox et d'un anticorps monoclonal CGRP (BTX + CGRP MAB). Les anticorps monoclonaux CGRP actuellement disponibles sont l'erenumab (Aimovig) et le galcanezumab (Emgality), le Fremanezumab (Ajovy) et l'eptinezumab (Viyepti). Tous les anticorps CGRP ont démontré leur efficacité et leur innocuité dans des essais contrôlés randomisés robustes (1).

Cette barrière aux soins médicaux est injustifiée, car il n'y a aucune raison médicale de priver les patients de cette combinaison thérapeutique. Nous avons entendu plusieurs cliniciens exprimer leurs inquiétudes pour la santé de leurs patients, car ils sont obligés de choisir entre deux médicaments qui ont tous deux contribué de manière significative à une amélioration de leur santé, de leur capacité à fonctionner et de leur qualité de vie.

La combinaison de médicaments avec différents mécanismes pour optimiser le traitement d'une maladie est très courante en médecine. L'épilepsie, l'hypertension, le diabète et le cancer sont tous traités avec de multiples combinaisons de médicaments, dont certains sont assez coûteux (2-4). La migraine chronique est une maladie sous-diagnostiquée et sous-traitée qui peut entraîner une invalidité importante et nécessiter une polythérapie.

Il existe des arguments scientifiques soutenant la combinaison BTX + CGRP MAB. En effet, le Botox inhibe la libération de CGRP, mais d'autres mécanismes pourraient les rendre complémentaires :

1. Le Botox inhibe la libération de CGRP des fibres C
2. Les anticorps (données disponibles sur le frémanezumab) bloquent le CGRP principalement sur les fibres A-delta (5)
3. Le Botox inhibe également la libération d'autres peptides et l'activité de canaux jouant un rôle dans l'inflammation neurogène (6, 7)
4. Le Botox est injecté localement, les anticorps monoclonaux CGRP agissent de manière plus diffuse

De nombreux experts du monde entier ont une forte impression clinique que certains patients souffrant de migraine chronique qui tirent un bénéfice partiel du Botox sont encore améliorés par l'ajout d'un anticorps monoclonal CGRP. Dans les essais PREEMPT, les patients se sont améliorés en moyenne 8 jours par mois par rapport à une ligne

de base de 20 jours (8). Cela signifie qu'un patient avec une ligne de base de 22 jours par mois traité avec du Botox avec une réponse de 50 % (atteignant une fréquence de 11 jours par mois) serait toujours admissible à un MAB CGRP (8 jours par mois). De plus, la réponse cliniquement significative dans la migraine chronique est généralement considérée comme étant de 30 %, car ces patients peuvent être gravement handicapés (9, 10).

Les preuves réelles de la combinaison BTX + CGRP MAB se sont accumulées. De multiples séries démontrent maintenant un avantage cliniquement significatif, permettant aux patients gravement atteints d'améliorer leur santé, leur capacité à fonctionner et leur qualité de vie (11-13). Des résumés récents sont également disponibles (voir références).

La fréquence des céphalées n'est pas le seul critère à prendre en compte dans le traitement de la migraine chronique (14). Les symptômes interictaux tels que la fatigue et les douleurs au cou, les troubles de l'humeur comorbides, les douleurs au cou, l'efficacité des traitements aigus, l'intensité de la douleur et la résistance à la charge de déclenchement sont tous des aspects importants de la qualité de vie du patient.

Il n'y a pas de risque médical (théorique ou observé en clinique jusqu'à présent) à associer Botox et MAB CGRP. De nombreux médicaments préventifs contre la migraine oraux actuellement utilisés ont des effets secondaires importants et des toxicités à long terme qui sont plus nocifs pour les patients que le Botox et probablement les MAB CGRP (15).

L'argument financier pour priver les patients de l'accès aux soins n'est pas suffisant. Une combinaison d'Emgality avec Botox coûterait 10 876 \$ par an (12 X 623 + 4 x 850). D'autres médicaments en neurologie sont plus coûteux et pas nécessairement plus rentables qu'une combinaison MAB/Botox. Par exemple, le coût du natalizumab pour la sclérose en plaques est de 40 000 \$ par année (16). Nous craignons que la stigmatisation de la migraine ne conduise à une perception différente de cette maladie malgré des données claires sur les coûts et le fardeau (17-20).

En résumé, la Société canadienne des maux de tête appuie l'association d'anticorps Botox et CGRP chez certains patients. Les répondants à cette combinaison devraient être en mesure d'obtenir une couverture de leurs compagnies d'assurance.

Nous invitons les compagnies d'assurance, les employeurs et tout autre intervenant intéressé à nous contacter pour discuter de cette situation clinique importante. La Société canadienne des maux de tête s'est engagée à améliorer les soins aux patients et la recherche dans le domaine des maux de tête.

Sincèrement,

Elizabeth Leroux



Dr Elizabeth Leroux, MD, FRCPC
President, Canadian Headache Society

The 2021 Board of the Canadian Headache Society

Dr Elizabeth Leroux (President), Montreal
Dr Farnaz Amoozegar (Treasurer, CCNS course), Calgary
Dr Suzanne Christie (Vice-president, Guideline committee), Ottawa
Dr Paul Cooper (Secretary), London
Dr Rose Giammarco, Hamilton
Dr Wasif Hussain, Edmonton
Dr Christine Lay, Toronto
Dr Will Kingston, Toronto
Dr Michael Knash, Edmonton
Dr Marissa Lagman, Toronto
Dr Werner Becker, Calgary

References

1. Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache*. 2018;58 Suppl 3:238-75.
2. Chatterjee N, Bivona TG. Polytherapy and Targeted Cancer Drug Resistance. *Trends Cancer*. 2019;5(3):170-82.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248.
4. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(1 Epilepsy):157-72.
5. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir R-R, Schain A, Noseda R, Stratton J, et al. Fremanezumab - a humanized monoclonal anti-CGRP antibody — inhibits thinly myelinated (A δ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *The Journal of Neuroscience*. 2017;37:2211-17.
6. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*. 2016;36(9):875-86.
7. Favre-Guilmond C, Auguet M, Chabrier PE. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. *European journal of pharmacology*. 2009;617(1-3):48-53.
8. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
9. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Diener HC, Lipton RB, Aurora SK, et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2015;16(2):164-75.
10. Lanteri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia*. 2011;31(7):837-50.

11. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, Iannone A, Schneider G, Yedigarova L, et al. Real-World Evidence for Control of Chronic Migraine Patients Receiving CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA: A Retrospective Chart Review. *Pain Ther.* 2021.
12. Cohen F, Armand C, Lipton RB, Vollbracht S. Efficacy and Tolerability of Calcitonin Gene-Related Peptide Targeted Monoclonal Antibody Medications as Add-on Therapy to OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine. *Pain Med.* 2021.
13. Armanious M, Khalil N, Lu Y, Jimenez-Sanders R. Erenumab and OnabotulinumtoxinA Combination Therapy for the Prevention of Intractable Chronic Migraine without Aura: A Retrospective Analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2021;35(1):1-6.
14. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain.* 2019;20(1):41.
15. VanderPluym J, Evans RW, Starling AJ. Long-Term Use and Safety of Migraine Preventive Medications. *Headache.* 2016;56(8):1335-43.
16. Hartung DM. Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2017;14(4):1018-26.
17. Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J. The stigma of migraine. *PLoS One.* 2013;8(1):e54074.
18. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-80.
19. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain.* 2016;17(1):104.
20. Lanteri-Minet M. Economic burden and costs of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18(1):385.

21. Gottschalk PC. Anti-CGRP class reduces migraine burden regardless of concomitant therapies in US clinical practice[poster]. Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2020.

22. Suri H. Combination of erenumab and onabotulinum toxin A is a safe and effective treatment for chronic migraine [poster]. Annual Meeting of the American Headache Society; 2020 June 13, 2020.