Céphalées et Thérapeutiques: Quoi de neuf ?

Dr C. Créac'h

Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur CHU St-Etienne
Laboratoire Intégration Centrale de la Douleur
INSERM U1028 Lyon & Saint Etienne

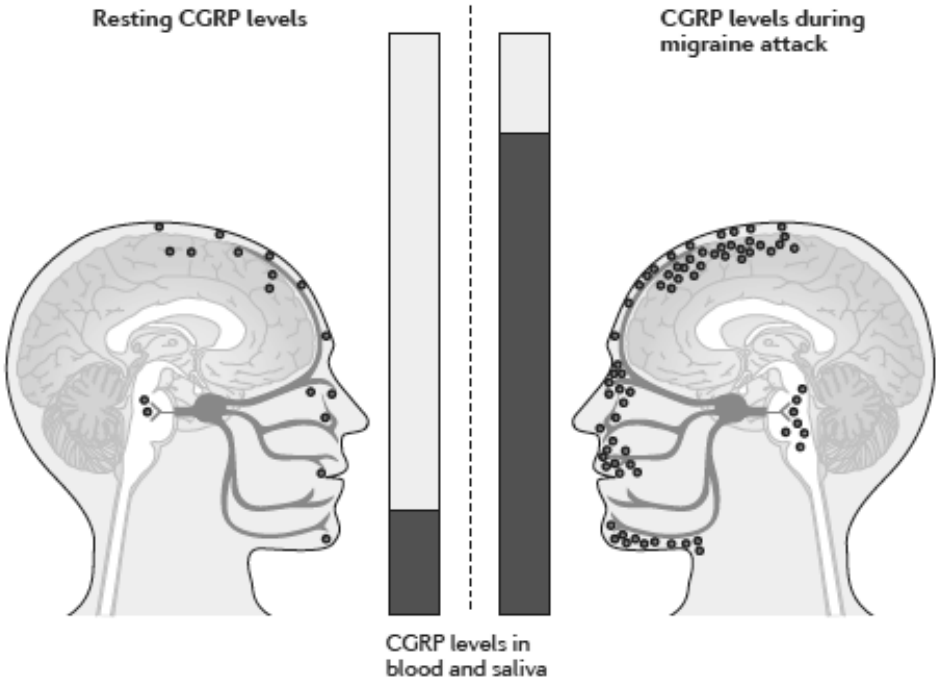
CHU Saint-Étienne

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Nouveautés dans les traitements de crise

Le CGRP : objet de toutes les convoitises ?

- Lien entre crise de migraine et libération de CGRP
- Rôle du CGRP comme vasodilatateur et ds inflammation neurogène (NC du V, gg trigéminal, sinus veineux)



Antagonistes des récepteurs du CGRP

- Efficacité des GEPANTS comme **tmt de crise antimigraineux sans effet vasoconstricteur**

Olcegepant=BIBN4096BS
Telcagepant
MK-3207
MK-0974

MAIS ….
développement arrêté du fait d'une hépatotoxicité

- Développement de nouveaux antagonistes des récepteurs du CGRP

Etudes de phase 2 et 3 en cours
→ Efficacité ? Sécurité sur le plan hépatique ?

Ubrogepant	Small-molecule CGRP antagonist for acute migraine	Positive phase IIb results; phase III studies are anticipated	May be effective in triptan non-responders	Previous small-molecule CGRP antagonist studies revealed hepatotoxicity	56
MK-8031	Small-molecule CGRP antagonist for migraine prevention	Phase II studies anticipated	Oral medication with short half-life; may be more appealing than anti-CGRP mAbs to patients averse to needles or worried about potential adverse effects	Previous small-molecule CGRP antagonist studies revealed hepatotoxicity	159

- **<u>Autre cible: les récepteurs 5HT-1F</u>**

Famille des Ditans : le **Lasmiditan**
Agoniste des récpteurs 5HT-1F
→ pas de vasoconstriction

- **<u>Produits connus avec galéniques ou dispositifs nouveaux pour les crises d'AVF</u>**

ex 1 : sumatriptan nasal (Onzetra Xsail) pour AVF
ex 2 : sumatriptan SC autoinj moins dosé 3 mg (Zembrace)
-> 4/j pour AVF

Anticorps monoclonaux anti CGRP comme traitements prophylactiques

Effets à long terme d'Anticorps monoclonaux humanisés qui neutraliseraient l'excès de CGRP libéré par les fibres trigéminales périvasculaires **-> <u>tmts prophylactiques</u>**

/ ALD 403 (Eptinezumab - Alder Biopharmaceuticals):
1 g IV -> diminution de 1 j (0.1-2) vs placebo ds ME

/ LY 2951742 (Galcanezumab - Arteus Therapeutics → Lilly)
150mg SC 2/m 3 m-> dim. 1.2 j (0.6-1.9 j) vs placebo ds ME)

/ AMG 334 (Erenezumab- Amgen)
70 mg SC 1/m 3 m-> dim. 1.1 j/m (0.2-2.1) vs placebo ds ME

/ TEV – 48125 (fremanezumab Labrys Biologics-TEVA-)
225 mg SC 1/m 3 m -> dim 2.81 (1.55-4.07) vs placebo ds ME>8j/m

Ramos & Pascual Lancet 2016

Hou *et al. The Journal of Headache and Pain* (2017) 18:42
DOI 10.1186/s10194-017-0750-1

The Journal of Headache and Pain

RESEARCH ARTICLE Open Access

The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis

Min Hou[1], Haiyan Xing[1], Yongqing Cai[1], Bin Li[1], Xianfeng Wang[1], Pan Li[1], Xiaolin Hu[2] and Jianhong Chen[1*]

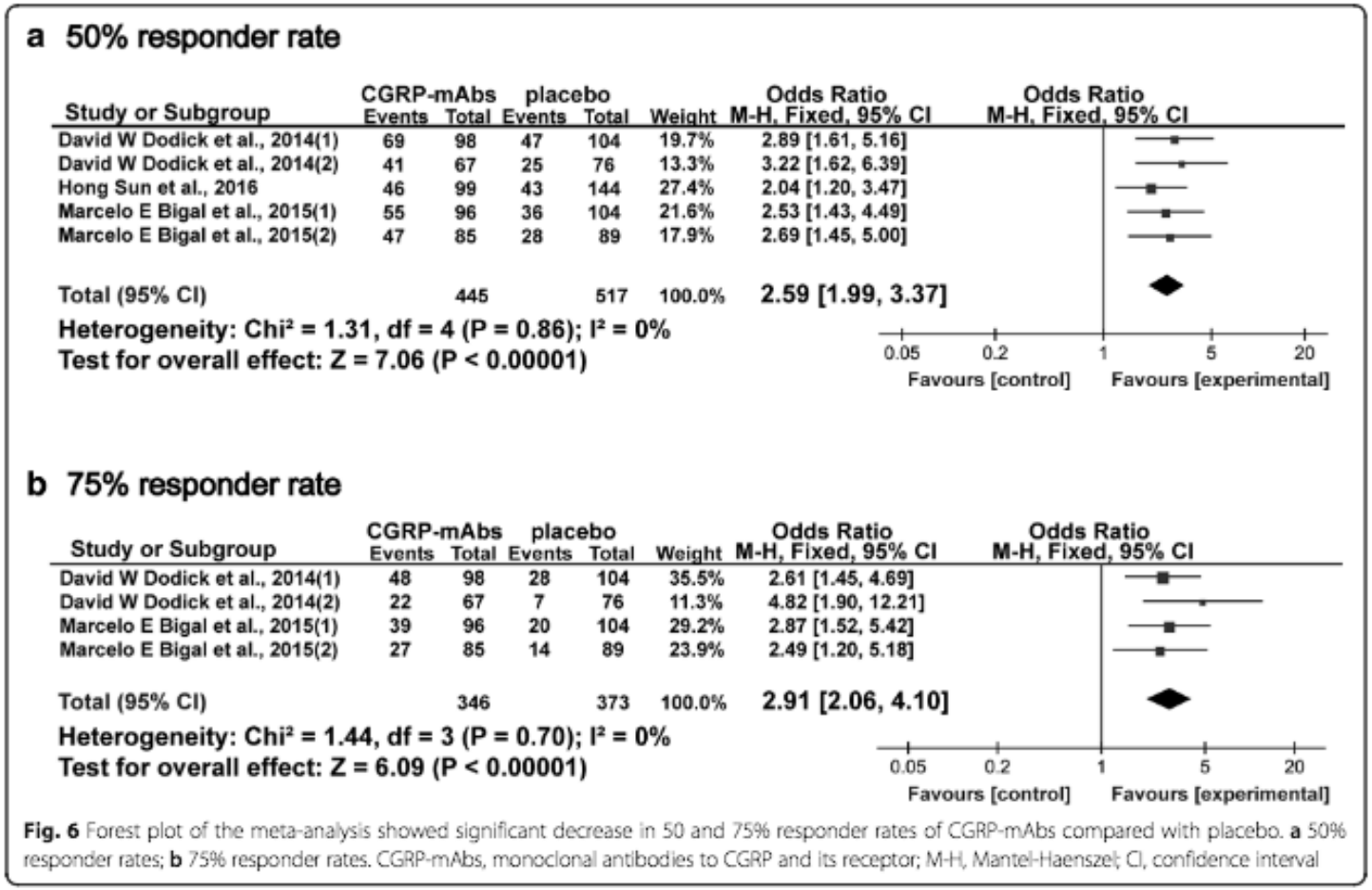


Fig. 6 Forest plot of the meta-analysis showed significant decrease in 50 and 75% responder rates of CGRP-mAbs compared with placebo. **a** 50% responder rates; **b** 75% responder rates. CGRP-mAbs, monoclonal antibodies to CGRP and its receptor; M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval

- 5 RCT de phase II sur 9 RCT= n=1001
- NNT: 4 à 6.2 !
- AE: instabilité, allergies (infections respi, rhinopharyngite, nausées, D au point d'injection, lombalgie ns vs placebo; OR:1.17)

-> pour l'instant, peu de différences entre les AC
-> attente des autres études phase III en cours…
-> différenciation des formes chroniques/épisodiques
-> effets à long-terme

!

Table 2 | **Phase III randomized controlled trials of monoclonal antibodies against CGRP or its receptor**

Study	Primary efficacy outcomes	Administration route, frequency and duration	Study groups	Sample	Estimated primary completion	Location
LY2951742						
EVOLVE-1 (REF. 36)	Reduction of MD/M	SC, every month for 6 months	Two doses and placebo	825 patients with episodic migraine	February 2017	USA
EVOLVE-2 (REF. 37)				825 patients with episodic migraine	June 2017	USA
REGAIN[38]				825 patients with chronic migraine	February 2017	USA
Episodic cluster headache study[39]				162 patients with episodic cluster headache	December 2016	North America and Europe
Chronic cluster headache study[40]	Reduction of weekly cluster attacks	SC, every month weeks for 3 months	One dose and placebo	162 patients with chronic cluster headache	November 2016	USA and Europe
ALD403						
PROMISE 1 (REF. 44)				600 patients with episodic migraine	January 2017	USA
PROMISE 2 (Episodic migraine)				Not announced	Not announced	Not announced
TEV-48125						
Episodic migraine study[45]				786 patients with episodic migraine	September 2017	USA and Israel
Chronic migraine study[46]				1020 patient with chronic migraine	September 2017	North America, Europe and Israel
AMG 334						
STRIVE[49]				852 patients with episodic migraine	August 2016	North America and Europe
ARISE[50]				540 patients with episodic migraine	July 2016	USA and Europe
Chronic migraine study[51]	MD/M	3 months	placebo	667 patients with chronic migraine	February 2016	North America and Europe

CGRP, calcitonin gene-related protein; HD/M, headache days per month; IV, intravenous; MD/M, migraine days per month; SC, subcutaneous.

Galcanezumab
-> ME, MC,
AVFe, AVFc

Eptinizumab
-> ME

Fremanezumab
-> ME et MC

Erenezumab
-> ME et MC

Toxine botulinique comme traitement prophylactique ?

Toxine botulinique (Onabotulinumtoxin A) et Céphalée de tension

Simpson et al. Neurology 2016; 86: 1818-1826

Recommandations de l'AAN

Pas de nouvelle étude depuis les reco de 2008

(2 études négatives classe I)

-> *BoNT probablement inefficace*
(reco de grade B)

Toxine botulinique et migraine épisodique

Simpson et al. Neurology 2016, 86, 1818-1826

Recommandations de l'AAN

OnaBoNT-A inefficace dans la ME
(3 études classe I, 2 classe II)

-> A ne pas recommander dans la ME (reco grade A)

Toxine botulinique et migraine chronique

Simpson et al. Neurology 2016, 86, 1818-1826

Recommandations de l'AAN

OnaBoNT-A efficace et sans AE

/ pour réduire le nb de jours de céphalées (reco grade A) – 2 études classe I

/ probablement pour améliorer la QDV (reco grade B) -- 1 étude classe I

Topiramate ? ->100mg/j	Botox [R] ? /12 semaines
- 16 Sem. MC	- 24 Sem. MC
- 153 tmt / 153 placebo	- 688 tmt / 696 placebo
- Dim 5.8 j céph vs 4.7 (-1.1j) (mieux sur migraines)	- Dim 8.4 j céph vs 6.6 (-1.8)
- NNT 22.2 céph – 11.8 mig.	- NNT 8.3 céph – 8.4 mig.
- TRAEs 65% vs 43%	- TRAEs 29.4% vs 12.7%
Arrêt tmt: 10.9% vs 6.6% (jusqu'à 24% selon les études)	Arrêt tmt: 3.8% vs 1.2%

Dodick et al., J Pain 2015

Olesen J et Tffelt-Hanssen P, Lancet 2010:

Garder son sens critique…

- Dans les études princeps :
  - / 65% avec AM - 35% sans tmt de fond
  - / faible magnitude de l'effet
  - / pas d'effet sur la consommation de tmts de crise…
  - / pas de vérification du maintien de l'aveugle

Pas d'AMM en France dans la migraine chronique

Toxine botulinique (Onabotulinumtoxin A) et névralgie faciale ?

Morra *et al. The Journal of Headache and Pain* (2016) 17:63
DOI 10.1186/s10194-016-0651-8

The Journal of Headache and Pain

REVIEW ARTICLE **Open Access**

CrossMark

Therapeutic efficacy and safety of *Botulinum Toxin A Therapy* in *Trigeminal Neuralgia*: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

4 RCT (99 BTX-A vs 79 placebo)
De 25 à 100 UI, SC ou ID, 2/4 ds trgger zone
RR de répondeur: 2.87 95%CI (1.76-4.69)
Diminution d'EVA et baisse du nb de paroxysme

Exemples de Schema injection Allergan

Stimulation du nerf grand occipital

Stimulation du nerf grand occipital et migraine chronique ?

- n=500

- Etude PRISM sur ME et MC: négative / nb de j de migraines *(Lipton)*

- Etude Medtronic ONSTIM: négative sur score composite mais + 39% de Rep (50% Nb de j) *(Saper et al. Cephalalgia 2013)*

→ Etude St Jude: négative sur tx de rep 50% sur eva (+ sur 30% t sur tous les autres critères secondaires…) *(Silberstein et al., Cephalalgia 2012)*

→ Arrêt des indications dans l'Observatoire français

Stimulation du nerf grand occipital et Algie vasculaire de la face

Original Article

Cephalalgia
An International Journal of Headache

International Headache Society

Occipital nerve stimulation improves the quality of life in medically-intractable chronic cluster headache: Results of an observational prospective study

Cephalalgia
0(0) 1–7
© International Headache Society 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102416673206
cep.sagepub.com
SAGE

Denys Fontaine[1,2], Serge Blond[3], Christian Lucas[4], Jean Regis[5], Anne Donnet[2,6], Stéphane Derrey[7], Evelyne Guegan-Massardier[8], Bechir Jarraya[9], Bich Dang-Vu[10], Frederic Bourdain[10], Dominique Valade[11], Caroline Roos[11], Christèle Creach[12], Stéphan Chabardes[13], Pierric Giraud[14], Jimmy Voirin[15], Jocelyne Bloch[16], Alda Rocca[16], Sophie Colnat-Coulbois[17], Francois Caire[18], Coralie Roger[19], Sylvie Romettino[20] and Michel Lanteri-Minet[2,20,21]

- Baisse de plus de 50% du nb de crises chez 59% des 44 patients
- 70% de répondeurs (48% d'excellents répondeurs)
- // amélioration HIT, MIDAS, EQ-5D
- 30% d'AE mineurs liés à la chirurgie

(attention éviter les corticoides avant le geste !)

→ Excellente indication

Autres stimulations

- **Stimulation non invasive du nerf vague ?**

/ 2 min de stim chez le rat diminue l'allodynie trigéminale et la douleur (Oshinsky et al;, Pain 2014)

/ Études prometteuses sur la fréquence des AVF chroniques Etude PREVA + sur 97 patients (Gaul et al. Cephalalgia 2015) ; commentaires (Holle-Lee et Gaul, Adv Neurol Dis 2016)

Étude EVENT : négative à 2 m vs placebo mais dim de 7.9 j (-11.9;-3.8) en ouvert à 6 mois (Silberstein et al., Neurology 2016)

- **Stimulation du gg sphéno-palatin? Stimulation de la moëlle cervicale ? Tdcs ? Stim magnétique ?**

Bloqueur sélectif des canaux Nav1.7 dans la névralgie trigéminale ?

Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial

Joanna M Zakrzewska, Joanne Palmer, Valerie Morisset, Gerard MP Giblin, Mark Obermann, Dominik A Ettlin, Giorgio Cruccu, Lars Bendtsen, Mark Estacion, Dominique Derjean, Stephen G Waxman, Gary Layton, Kevin Gunn, Simon Tate, for the study investigators

Summary

Background **Current standard of care for trigeminal neuralgia is treatment with the sodium channel blockers**

Lancet Neurol 2017; 16: 291–300

- **Etudes de phase 3 prévues**

New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders

Nathaniel M. Schuster[1] and Alan M. Rapoport[2]

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY VOLUME 12 | NOVEMBER 2016 | 635

Merci de votre attention