

ZICONOTIDE

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ZICONOTIDE ATC N02BG08
(PRIALT®)**

Presentata da:

Componente Commissione Prontuario Terapeutico Regionale

In data Dicembre 2007

Per le seguenti motivazioni :

“ Ziconotide rappresenta una nuova opzione terapeutica per quei pazienti con dolore cronico severo per i quali sia indicata la terapia intratecale.”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE:

In letteratura non esistono dati recenti sull'incidenza del dolore nelle patologie croniche¹, ma in uno studio del 1984 la prevalenza del dolore cronico non oncologico nella popolazione generale è stata stimata intorno all'11%², per quanto concerne invece il dolore nella patologia oncologica, i dati forniti dall'OMS indicano che 17 milioni di persone nel mondo sono attualmente affette da tumore, di queste circa il 30% sono sottoposte a trattamento attivo e nei pazienti affetti da tumore la sindrome dolorosa ha un'incidenza molto elevata in tutti gli stadi della malattia attiva.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Alla base della strategia terapeutica del dolore oncologico l'OMS pone la “Scala Analgesica a Tre Gradini”, che definisce il farmaco da impiegare sulla base dell'intensità del dolore⁴.

Secondo quanto riportato nelle linee guida internazionali, OMS 1996 e EAPC 2005, l'oppiaceo di prima scelta per il dolore oncologico moderato forte è la morfina, la cui via di somministrazione ottimale è quella orale⁵.

Per quei pazienti con dolore severo cronico che manifestino inadeguata analgesia o che sviluppino effetti indesiderati intollerabili nonostante l'uso ottimale della terapia analgesica per via orale o parenterale, può essere presa in considerazione la somministrazione spinale (epidurale o intratecale) di farmaci.⁶

In ogni caso il farmaco più utilizzato per via IT è la morfina.

ZICONOTIDE



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Lo ziconotide (PRIALT 100 mcg /ml soluzione per infusione intratecale flaconcino 1 ml, flaconcino 5 ml) è un analogo sintetico di un omega-conopeptide di 25 aminoacidi, isolato dal veleno della lumaca marina *Conus magus* che appartiene ad una nuova classe di composti analgesici non oppioidi: gli antagonisti dei canali del calcio di tipo N (NCCs).

Questo medicinale è stato autorizzato dall'EMA nel 2005 in "circostanze eccezionali" come farmaco orfano. Ciò significa che data la rarità della condizione clinica che ne richiede l'uso (EMA: *due to the rarity of the condition it is intended for, limited scientific knowledge in the area concerned, or ethical considerations involved in the collection of such data.*) non è stato possibile ottenere informazioni complete sull'efficacia e la sicurezza di questo medicinale, l'EMA pertanto ha previsto una revisione annuale del riassunto delle caratteristiche del prodotto sulla base dei risultati di eventuali nuovi studi di efficacia o di sicurezza o di segnalazioni di eventi avversi. Il farmaco è stato classificato dall'AIFA di classe H, OSP1⁷.

Indicazioni terapeutiche registrate: Ziconotide è indicato per il trattamento del dolore severo, cronico, in pazienti che richiedono analgesia intratecale.

Modalità di somministrazione: Il trattamento con ziconotide deve essere effettuato soltanto da medici esperti nella somministrazione di prodotti medicinali per via intratecale. La somministrazione di ziconotide richiede l'uso di una pompa di infusione che consenta una somministrazione molto lenta del farmaco e deve essere iniziata al dosaggio di 2,4 mcg/die, e adattata a ciascun paziente in base alla sua risposta analgesica ed alle reazioni avverse presentate. Il dosaggio deve essere aggiustato con incrementi < 2,4 mcg/die, fino ad un massimo di 21,6 mcg/ die. L'intervallo minimo tra gli incrementi deve essere di 24 ore; l'intervallo consigliato per motivi di sicurezza, è di 48 ore o più.



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'approvazione di ziconotide da parte dell'EMA si è basata sui risultati di tre studi clinici di fase III.⁸

I primi due studi sono studi randomizzati controllati in doppio cieco dove l'efficacia e la sicurezza dello ziconotide intratecale è stata valutata verso placebo in 366 pazienti per un periodo molto breve (5-6 giorni).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ZICONOTIDE

Il primo studio valutava lo ziconotide in 111 pazienti con dolore cronico di origine maligna⁹, il secondo valutava lo ziconotide in 255 pazienti con dolore cronico non maligno¹⁰. I pazienti di entrambi gli studi hanno poi proseguito il trattamento in uno studio in aperto a lungo termine per circa 1 anno.

In entrambi gli studi si è partiti con una dose iniziale di 0,4 mcg/h con incrementi giornalieri frequenti fino alla massima dose tollerabile. Con questo schema posologico è stato, tuttavia, riscontrato che una titolazione rapida del farmaco è associata ad un'elevata incidenza di eventi avversi severi per cui il regime terapeutico iniziale è stato modificato.

L'obiettivo degli studi era comparare gli effetti di dosi incrementali di ziconotide per via intratecale vs placebo e valutarne la sicurezza; come misura dell'efficacia si è utilizzata la scala Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI), che ha un range da 0 a 100. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere ziconotide o placebo per 5 o 6 giorni di trattamento dopo una fase iniziale di titolazione.

I pazienti oltre all'infusione di ziconotide o placebo potevano ricevere altri farmaci per via sistemica, inclusi oppioidi, ma non altri farmaci per via intratecale.

Sono stati definiti responders quei pazienti che hanno ottenuto una riduzione nella scala VASPI $\geq 30\%$ rispetto al valore iniziale, hanno ricevuto contemporaneamente analgesici oppioidi in misura stabile o ridotta e non hanno ricevuto oppioidi di tipo diverso rispetto a prima dell'inizio dello studio.

Nello studio che ha valutato ziconotide nei pazienti con dolore cronico maligno (34% pz soffriva di dolore da metastasi ossee), i punteggi medi VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio sono migliorati rispetto al basale (valori al baseline, gruppo ziconotide: 73,6 mm vs gruppo placebo: 77,9 mm) del 51,4% nel gruppo ziconotide contro il 18,1% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$); nella popolazione m-ITT (N=111) e del 53,1% nel gruppo ziconotide contro il 18,1% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$) nei 108 pazienti valutati. La percentuale di pazienti responder è stata significativamente superiore nel braccio ziconotide sia nella popolazione m-ITT (47,9% vs 17,5% nel controllo, $p=0.001$) che nei 108 pazienti valutati (50,0% vs 17,5% nel controllo, $p < 0.001$).

Nello studio che ha valutato lo ziconotide nei pazienti con dolore non maligno (76% pz soffriva di dolore neuropatico), i punteggi medi VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio sono migliorati rispetto al basale del 31,2% nel gruppo ziconotide contro il 6,0% nel gruppo placebo ($p < 0,001$) nella popolazione m-ITT (n=250) e del 30,7% nel gruppo ziconotide contro il 6,2% nel gruppo placebo ($p < 0,001$) nei pazienti valutati (n=238).

La percentuale di pazienti responder alla fine del periodo di titolazione è stata significativamente superiore nel braccio ziconotide sia nella popolazione m-ITT (33,7% vs 12,8% nel controllo, $p < 0.001$) che nei pazienti valutati (33,3% vs 13,9% nel controllo, $p=0.002$).

Nel terzo studio¹¹, di durata maggiore (21 giorni), 220 pazienti con dolore cronico di grado severo non adeguatamente controllato da oppioidi per via sistemica (e/o intratecale) sono stati randomizzati a ricevere ziconotide ad un dosaggio iniziale di 0,1 mcg/h (2,4 mcg/die) (n=112) oppure placebo (n=108).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ZICONOTIDE

Il dosaggio è stato aumentato gradualmente nell'arco di un periodo di 21 giorni, con incrementi di 0,05-0,1 mcg/h ad intervalli di non meno di 24 ore, fino ad una dose massima di 0,9 mcg/h (21,6 mcg/die).

Vista, infatti, l'elevata incidenza di eventi avversi e drop out verificatisi negli studi precedenti, lo schema posologico è stato modificato diminuendo la dose iniziale e titolando lentamente.

Tutti i pazienti selezionati per lo studio avevano fallito la terapia intratecale con analgesici in associazione ed il punteggio medio VASPI rilevato al basale era molto elevato (80,7 mm). La maggior parte di essi presentava dolore spinale (n=134), principalmente causato da un intervento chirurgico al rachide (n=110), solo cinque pazienti presentava dolore maligno.

Endpoint primario di efficacia era la percentuale di variazione del punteggio VASPI alla 3^a settimana rispetto al basale. Dopo 21 giorni, il miglioramento percentuale nella media del punteggio della scala VASPI è stato del 14,7% nel gruppo trattato con ziconotide e del 7,2% nel gruppo placebo (p=0,036). La differenza fra i due gruppi nella percentuale di responders alla terza settimana non ha raggiunto la significatività statistica (ziconotide 16,1% vs placebo 12%, p=0,39). La dose media finale di ziconotide è stata di 6,96 mcg/die. (Rauck 2006)

Non sono ad oggi disponibili studi controllati di durata superiore alle 3 settimane.

Due studi clinici in aperto sembrerebbero, comunque, indicare l'efficacia della combinazione di ziconotide e morfina intratecale e consentire di diminuire l'uso di oppioidi per via sistemica per un periodo di tempo prolungato¹³⁻¹⁴.

Il profilo di sicurezza emerso nel corso degli studi registrativi è caratterizzato da una elevata incidenza di eventi avversi soprattutto a carico del sistema nervoso centrale. L'88% dei pazienti trattati con ziconotide hanno presentato reazioni avverse, le più comuni sono state: vertigini, nausea, nistagmo, stato confusionale, andatura anomala, deficit della memoria, allucinazioni¹².

Per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine, non si possono escludere possibili effetti tossici locali a carico del midollo spinale infatti i dati preclinici a tale riguardo sono limitati. Soltanto un numero limitato di pazienti è stato trattato con chemioterapia sistemica e ziconotide IT, pertanto si deve usare cautela nel somministrare ziconotide in pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica⁷.



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Gli studi registrativi, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dello ziconotide solo rispetto al placebo, non vi sono studi di confronto verso altri farmaci o associazioni di farmaci utilizzati per il controllo del dolore severo.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Ziconotide è stato studiato e registrato appositamente per la via di somministrazione intratecale. Nei diversi studi non è stata evidenziata la comparsa di depressione respiratoria anche in caso di sovradosaggio¹².

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ZICONOTIDE

I dati provenienti dagli studi in aperto a lungo termine non sembrano evidenziare la comparsa del fenomeno della tolleranza farmacologica all'effetto analgesico del farmaco.



VALUTAZIONE DEI COSTI:

Costo di 21 giorni di terapia in un paziente oncologico calcolato utilizzando una pompa esterna:

Dose	Costo di 21 giorni di terapia all'ospedale
9,6 mcg/die (dose media di mantenimento)	1112 €
21,6 mcg/die (dose massima)	2780 €

Prezzo da Banca Dati Farmadati Febbraio 2008

Costo di altri farmaci:

Farmaco	Dose	Costo di un giorno di terapia in ospedale	Costo di 21 giorni di terapia in ospedale	Costo di un anno di terapia in ospedale
Morfina intratecale	0,2-1 mg/die	0,62 €	14,53 €	252,58 €

Espressione circa l'inserimento in PTR :

= proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

I dati disponibili non sono conclusivi per stabilire il rapporto beneficio-rischio del medicinale, approvato dall'EMA in "circostanze eccezionali", non sono disponibili dati di confronto diretto con la morfina somministrata per via epidurale e dati sulla sicurezza a lungo termine. Potrebbe rappresentare una ulteriore opzione terapeutica per i pazienti che non rispondono alla terapia con morfina per via intratecale o non tollerano tale farmaco.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ZICONOTIDE

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute. *Approccio globale al dolore cronico*. Anno 2002.
2. Crook J, Rideout E, Browne G. *The Prevalence of Pain Complainants in General Population*. Pain 1984;18:299-314.
3. WHO. Cancer pain relief. 2nd Edition. 1996
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2007
5. SIAARTI recommendation the assessment and treatment of chronic cancer pain. Minerva Anestesiol 2003;69:697-729
6. Prialt^R. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
7. Prialt : EMEA Scientific Discussion
8. Staats PS, et al., JAMA 2004; 291: 63-70.95001
9. Wallace MS, et al. Intrathecal ziconotide in treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Neuromodulation 2006;9(2):75-86
10. Rauck R et al., J Pain Symptom Management 2006; 31: 393-406.
11. Ziconotide: Adis Drug Profile; CNS Drugs 2006; 20: 331-8.
12. Mineahart M, et al. Intrathecal morphine sulphate added to stable dose IT ziconotide therapy for severe chronic pain: an open-label study. Poster presented at the Annual meeting of the AAPM, 22-25 February 2006, San Diego
13. Fisher R, et al. An open-label, multicenter study of the safety and efficacy of adding intrathecal ziconotide to stable dose IT morphine in patients with severe chronic pain. Poster presented at the Annual meeting of the AAPM, 22-25 February 2006, San Diego