Regione Emilia-Romagna
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n. 201 relativo a:

ZONISAMIDE

Gennaio 2014

ZONISAMIDE

Indicazioni registrate:[§]

- **monoterapia** nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in **adulti** con epilessia di nuova diagnosi;
- **terapia aggiuntiva** nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in **adulti,** adolescenti e bambini a partire da 6 anni di età.

[§]*attualmente risultano rimborsate dal SSN solo le indicazioni (monoterapia o terapia ggiuntiva) nei pazienti adulti*

ATC N03AX15

Regime di fornitura: ricetta ripetibile (RR)
Classe di rimborsabilità: A
Procedura registrazione: centralizzata

Confezioni disponibili e Prezzo
14 capsule 25 mg € 5,62*; € 3,40**
28 capsule 50 mg € 22,38*; € 13,56**
56 capsule 100 mg € 86,64*; € 52,49**

**prezzo al pubblico; ** prezzo ex-factory.*

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate
Il 60% circa dei pazienti con crisi parziali risulta, in genere, ben controllato dalla monoterapia; il resto richiede una terapia di associazione. Diversi antiepilettici trovano indicazione nel trattamento delle crisi parziali (es. carbamazepina, lamotrigina, gabapentin, sodio valproato, topiramato, levetiracetam, ecc.), da soli o associati tra loro. Tra questi, carbamazepina e lamotrigina rappresentano i farmaci di prima scelta. Secondo le LG, la terapia di associazione deve essere presa in considerazione quando la monoterapia, effettuata utilizzando almeno 2 diversi antiepilettici in sequenza, non si è dimostrata efficace nel controllare le crisi.[1]

Meccanismo d'azione
Zonisamide è una sulfonamide il cui meccanismo d'azione non è pienamente chiarito, ma sembra agire sui canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti, ostacolando il *firing* neuronale sincronizzato, riducendo la diffusione delle scariche epilettiche e ostacolando la successiva attività epilettica. La zonisamide possiede, inoltre, un effetto modulatorio sull'inibizione neuronale GABA-mediata.[2]
Sia quando zonisamide viene somministrata in monoterapia che come *add on*, la dose deve essere titolata ad intervalli bisettimanali. La posologia iniziale è di 100 mg/die, quella di mantenimento va da 300 mg/die a 500 mg/die, che è anche la posologia massima autorizzata.
Il farmaco può essere assunto indipendentemente dai pasti.
Viene in parte metabolizzato dal sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP3A4) ed in parte per N-acetilazione e coniugazione con acido glicuronico.
Secondo quanto riportato in scheda tecnica, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di zonisamide.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Monoterapia nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria (pazienti adulti con epilessia di nuova diagnosi)

Il principale studio in cui è stata valutata l'efficacia di zonisamide in monoterapia nel trattamento della epilessia parziale dell'adulto è un RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità verso carbamazepina a rilascio modificato (CR), condotto su 583 pazienti con epilessia parziale di nuova diagnosi della durata massima di 116 settimane.[3]

I pazienti dopo la randomizzazione sono entrati in una prima fase di titolazione della dose durata 4 settimane. Successivamente, durante il periodo "a dosaggio flessibile", che ha avuto una durata massima di 78 settimane, il dosaggio veniva ulteriormente aumentato solo in caso di comparsa di crisi e poteva essere ridotto in caso di problemi di tollerabilità. Una volta liberi da crisi per 26 settimane i pazienti entravano nella fase di mantenimento (durata: 26 settimane), al termine della quale potevano proseguire nella fase di estensione (in corso) oppure interrompere il trattamento dopo sospensione graduale del farmaco.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti liberi da crisi per 26 settimane durante la fase di mantenimento.

Il margine di non inferiorità predefinito era -12% sulla differenza assoluta tra i due trattamenti; corrispondente a -20% sulla differenza relativa. L'analisi è stata condotta nella popolazione per protocol (tutti i pz della popolazione ITT senza violazioni maggiori del protocollo o deviazioni che possono avere influenza sulla valutazione dell'efficacia, tra cui anche una aderenza alla terapia pari almeno all'80%) e, per conferma, anche nella popolazione ITT (tutti i pazienti che avevano assunto almeno una dose di farmaco).

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di pazienti liberi da crisi per almeno 52 settimane, il tempo prima dell'inizio di ciascun periodo libero da crisi (di 26 o 52 settimane) ed il tempo all'interruzione del trattamento per mancanza di efficacia o per gli eventi avversi.

Era stata prepianificata una analisi per sottogruppi a seconda del tipo di crisi convulsive.

Risultati

Hanno completato lo studio 161/282 pazienti (57%) nel gruppo zonisamide e 192/301 pazienti (64%) nel gruppo carbamazepina.

Le principali cause di interruzione sono stati gli eventi avversi (11% dei pazienti circa in entrambi i gruppi); il ritiro del consenso al trattamento (12% circa dei pazienti con zonisamide e 8% con carbamazepina), la mancanza di efficacia (8% circa dei pazienti con zonisamide, 7% circa con carbamazepina) e la perdita al follow-up (7% dei pazienti nel braccio zonisamide e 4% nel braccio carbamazepina).

Nella popolazione per protocol, il 79,4% dei pazienti del braccio zonisamide e l'83,7% del braccio carbamazepina CR era libero da crisi per 26 settimane durante la fase di mantenimento (esito primario di efficacia). La non inferiorità è stata dimostrata solamente per quanto riguarda la differenza relativa tra i due trattamenti (-5,4%; 95% CI -14,7 a +3,7; margine di non inferiorità predefinito: -20%), ma non per quanto riguarda la differenza assoluta (-4,5%; 95% CI da -12,2 a +3,1; margine di non inferiorità predefinito: -12%).

Il dosaggio di zonisamide più frequentemente utilizzato (87% dei pazienti) era di 300 mg/die; per carbamazepina era di 600 mg/die (88,7% dei pazienti).

Il CHMP dell'EMA considerato il fatto che la non inferiorità non è stata raggiunta per una differenza assoluta dello 0,2% ha richiesto una serie di ulteriori analisi dei dati per accertare che i pazienti valutati fossero a reale rischio di recidiva di crisi comiziali. La valutazione del numero di crisi prima della randomizzazione ha confermato che il numero di crisi comiziali presentate da questi pazienti nei 3 mesi precedenti la randomizzazione era sovrapponibile a quello di altri analoghi studi. Il risultato è stato quindi giustificato dal fatto che il numero di crisi registrate in entrambe i gruppi dopo la randomizzazione sarebbe stato inferiore all'atteso e che i risultati in termini di periodo libero da crisi sono stati per entrambi i gruppi superiori all'atteso e con una differenza assoluta tra un gruppo e l'altra piccola (inferiore al 5%). Tali considerazioni, unite ad altre che riguardano lo spettro di eventi avversi di zonisamide, che presenterebbe alcune differenze rispetto a carbamazepina (miglior tollerabilità cutanea per zonisamide e psichiatrica per carbamazepina)

hanno indotto il CHMP a concedere l'indicazione in monoterapia.

Nel report dello studio non sono descritti i risultati dell'analisi per sottogruppi in base alle caratteristiche delle crisi convulsive, a cui invece si fa cenno nel dossier registrativo EMA relativo alla estensione delle indicazioni terapeutiche di zonisamide all'uso in monoterapia[4], dove viene riportato il dato relativo ai pazienti con crisi parziali complesse. La percentuale di pazienti con crisi complesse che sono risultati liberi da crisi a 26 settimane è stata del 77% con zonisamide vs 93% con carbamazepina CR [differenza assoluta aggiustata rispetto a carbamazepina: -26,3%; 95% CI -26,3 a -5,9]. Per quanto riguarda la frequenza di crisi secondariamente generalizzate, tonico-cloniche tale percentuale era dell'85,7% con zonisamide vs 92% con carbamazepina CR [differenza assoluta aggiustata: -2,6%; 95% CI -12,4 a +7,1]. Secondo il CHMP la differenza osservata nei tassi di risposta nei pazienti con crisi complesse sarebbe, perciò, casuale dato che "*i pazienti con generalizzazione secondaria, una forma più grave di epilessia parziale (molti dei quali avevano anche crisi complesse) hanno presentato tassi di risposta simili per zonisamide e carbamazepina*".

Per quanto riguarda gli esiti secondari:

- *Percentuale di pazienti liberi da crisi per 52 settimane*: (popolazione ITT): non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i 2 farmaci (55,9% dei pazienti con zonisamide vs 62,3% con carbamazepina; differenza: -7,7%; 95% CI -16,1 a +0,7);
- *Tempo mediano alla assenza di crisi per 26 settimane (popolazione ITT)*: 205 giorni con zonisamide e 204 con carbamazepina. La differenza non era statisticamente significativa (HR 0,91; 95% CI 0,75-1,11);
- *Tempo mediano all'assenza di crisi per 52 settimane (popolazione ITT)*: 382 giorni con zonisamide e 381 con carbamazepina. La differenza non era statisticamente significativa (HR 0,83; 95% CI 0,67-1,04).

Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria (pazienti adulti)

L'efficacia di zonisamide è stata valutata nell'ambito di 4 RCT, serviti ai fini registrativi.[5-8] Tra questi lo studio di Brodie et al (2005)[5] è stato considerato da EMA il principale, in quanto è stato l'unico condotto in conformità con le Linee Guida sulla valutazione clinica dei farmaci per il trattamento dell'epilessia. Gli altri studi[6-8] sono stati considerati di supporto.

Lo studio di Brodie (2005) è un RCT multicentrico, in doppio cieco, vs placebo condotto su 351 pazienti con epilessia focale refrattaria con l'obiettivo primario di valutare efficacia e sicurezza di zonisamide al dosaggio di 500 mg/die in add on alla terapia in atto con altri antiepilettici. Obiettivi secondari dello studio erano la valutazione della efficacia e sicurezza dei dosaggi di 100 mg/die e 300 mg/die e della relazione dose/risposta per il farmaco.

Lo studio è durato complessivamente 24 settimane, di cui 6 di titolazione e le rimanenti di mantenimento. Nelle 12 settimane di baseline che hanno preceduto la randomizzazione e la successiva fase di titolazione ai pazienti è stato chiesto di registrare in un diario la frequenza delle crisi epilettiche. Sono stati randomizzati i pazienti che avevano manifestato almeno 12 crisi parziali, con un tempo libero da crisi non superiore a 3 settimane. (vedi Tabella delle evidenze in allegato).

Gli esiti di efficacia co-primari erano rappresentati da:

- variazione percentuale mediana della frequenza delle crisi parziali complesse senza generalizzazione secondaria durante la fase di mantenimento vs il baseline normalizzata ad un arco temporale di 28 giorni;
- percentuale di pazienti "responder"[1] durante la fase di mantenimento normalizzata ad un arco temporale di 28 giorni.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la variazione percentuale mediana vs baseline della frequenza di tutte le crisi parziali senza generalizzazione secondaria (crisi parziali semplici e complesse) e della frequenza di tutte le crisi (crisi parziali semplici e complesse, crisi secondariamente generalizzate, crisi generalizzate e crisi non classificate). E' stato,

[1] Paziente responder = paziente con una riduzione di almeno il 50% rispetto al baseline della frequenza delle crisi complesse parziali

inoltre, valutato il numero di giorni libero da crisi (su un periodo di 28 giorni).
Esiti primari e secondari sono stati valutati in 3 popolazioni: ITT[2] ; "primary efficacy analysis population" (PE[3]) , "efficacy evaluable population" (EE)[4]
Al termine della fase di mantenimento era previsto l'ingresso dei pazienti che avessero fornito il proprio consenso in uno studio di estensione della durata di 3 anni il cui obiettivo primario era di valutare la sicurezza del trattamento a lungo termine con l'antiepilettico al dosaggio di 500 mg/die.[9] Obiettivo secondario era di valutare l'efficacia a lungo termine di zonisamide.
Nei pazienti che non avevano consentito a proseguire ed in quelli che durante lo studio di estensione hanno sospeso il farmaco, la sospensione è avvenuta gradualmente.

Risultati

Fase in doppio cieco

Esiti co-primari

Frequenza mediana delle crisi parziali: Zonisamide 500 mg/die si è dimostrata significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza mediana delle crisi parziali complesse durante la fase di mantenimento nella popolazione PE [differenza assoluta: 31,2%; 95% CI 15,7-44,6]. Il dato è stato confermato nella popolazione ITT [differenza assoluta: 22,3%; 95% CI 7,65-36,30] e nella popolazione EE [differenza assoluta: 29,0%; 95% CI 13,59-42,20].
Per quanto riguarda gli altri dosaggi di zonisamide (300 mg/die e 100 mg/die) la differenza rispetto al placebo nella riduzione della frequenza mediana delle crisi parziali complesse non è, invece, risultata statisticamente significativa (dato riportato unicamente sotto forma di grafico nel report dello studio).

Pazienti responder:
la percentuale di pazienti responder durante la fase di mantenimento è risultata significativamente più elevata con zonisamide 500 mg/die che con placebo [52,3% vs 21,3% dei pazienti, rispettivamente; OR 4,07, 95% CI 1,94-8,56]. Il dato è stato confermato nella popolazione ITT [45,1% dei pazienti con zonisamide vs 22,3% con placebo; OR 3,04 95% CI 1,48-6,24] e nella popolazione EE [50% con zonisamide vs 20,9% con placebo; OR 3,82 95% CI 1,78-8,23].
Per quanto riguarda gli altri dosaggi di zonisamide (300 mg/die e 100 mg/die) la differenza rispetto al placebo nella percentuale di responder durante la fase di mantenimento non è, invece, risultata statisticamente significativa (dato riportato unicamente sotto forma di grafico nel report dello studio).
Va considerato, comunque, che la numerosità campionaria dei gruppi trattati con i dosaggi più bassi del farmaco era esigua (poco più di una cinquantina di pazienti).
(vedi Tabelle delle evidenze in Allegato)

Esiti secondari

Frequenza complessiva delle crisi convulsive: durante la fase di mantenimento nella popolazione PE sia il dosaggio da 500 mg/die che il dosaggio da 300 mg/die sono risultati significativamente più efficaci del placebo nel ridurre la frequenza mediana complessiva delle crisi convulsive rispetto al baseline [-51,3% con il dosaggio di 500 mg/die e -41,8% con il dosaggio di 300 mg/die vs -18,1% con placebo]. Il risultato è stato confermato nella popolazione ITT [-46,1% con il dosaggio di 500 mg/die e -38,5% con il dosaggio di 300 mg/die vs -17,4% con placebo]. La differenza non era statisticamente significativa per il dosaggio di 100 mg/die.
La differenza rispetto al placebo nella percentuale di pazienti responder durante la fase di mantenimento è risultata statisticamente

[2] Popolazione ITT: tutti i pz che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e per cui erano disponibili dati sulla frequenza delle crisi parziali per il periodo successivo al baseline-
[3] Popolazione PE: tutti i pz ITT con dati sulla frequenza delle crisi parziali durante il periodo di mantenimento del trattamento.
[4] Popolazione EE: tutti i pz ITT che avevano una frequenza media di 4 crisi/mese durante le 12 settimane del baseline e che hanno assunto il farmaco in studio per almeno 10 settimane, di cui almeno 2 durante la fase di mantenimento.

significativa a favore di zonisamide solo per il dosaggio di 500 mg/die.

Frequenza delle crisi parziali semplici e complesse:
la riduzione della frequenza mediana di tutte le crisi parziali, semplici e complesse, è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con zonisamide 500 mg/die e 300 mg/die rispetto al placebo [popolazione PE: -50,6% con zonisamide 500 mg/die e -46,4% con il dosaggio di 300 mg/die vs -19,4% con placebo; popolazione ITT: -45,1% con zonisamide 500 mg/die e -41,4% con il dosaggio di 300 mg/die vs -19,0% con placebo]. Anche in questo caso la differenza rispetto a placebo nella percentuale di responder è risultata statisticamente significativa solo per il dosaggio da 500 mg/die.

Altri esiti valutati
No. mediano di giorni liberi da crisi epilettiche:
è passato da circa 3 giorni al baseline a circa 21-23 giorni, rispettivamente per il dosaggio di 300 mg/die o di 500 mg/die, durante la fase di mantenimento. Con il dosaggio di 100 mg/die è stato simile al placebo (1,2 giorni).

Studio di estensione
Sono entrati nella fase di estensione 243 pazienti, il 69% dei pazienti inizialmente randomizzati nello studio di Brodie, di cui 154 già trattati con zonisamide e 89 con placebo.
Durante le prime 6 settimane, in doppio cieco (fase di transizione), il dosaggio di zonisamide è stato titolato a raggiungere 500 mg/die (i pazienti che stavano assumendo tale dosaggio hanno continuato ad assumere la dose abituale). Successivamente, il dosaggio è stato aggiustato - fase "a dosaggio flessibile", in aperto – in base alle esigenze del singolo paziente (da 100 mg/die a 600 mg/die in una o 2 dosi giornaliere).
La dose media somministrata è stata di 482 mg/die.
A 12, 24 e 36 mesi erano ancora in trattamento, rispettivamente, il 65,3%, il 44,5% ed il 28,8% dei pazienti. Un insufficiente beneficio terapeutico è stato la causa di interruzione nel 17,4% dei casi.
La percentuale di pazienti responder nella popolazione ITT è rimasta stabile e pari al 45% dei pazienti nel corso di ciascuno dei 3 anni.
La riduzione mediana della frequenza totale delle crisi nella popolazione ITT negli ultimi 12 mesi era del 35,4%; del 37,2% negli ultimi 6 mesi.

Studi di supporto
Nello studio di Faught et al (2001)[6] 203 pazienti con epilessia parziale refrattaria sono stati randomizzati a ricevere uno dei seguenti 3 schemi di trattamento:

- Gruppo A: placebo nelle settimane 1-12, zonisamide 100 mg/die nella settimana 13, 200 mg/die nella settimana 14, 300 mg/die nella settimana 15 e 400 mg/die nelle settimane 16-20;
- Gruppo B1: zonisamide 100 mg/die nelle settimane 1-5, 200 mg/die nella settimana 6, 300 mg/die nella settimana 7, 400 mg/die nelle settimane 8-20;
- Gruppo B2: zonisamide 100 mg/die nella settimana 1, 200 mg/die nelle settimane 2-6, 300 mg/die nella settimana 7, 400 mg/die nelle settimane 8-20

in aggiunta alla terapia in corso con antiepilettici.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi durante le settimane 8-12 rispetto al baseline, periodo in cui il Gruppo A assumeva placebo ed i Gruppi B1 e B2 400 mg/die di zonisamide, dopo un periodo di titolazione avvenuto secondo le modalità sopra riportate.
La percentuale di pazienti responder è stata valutata come esito secondario.
Zonisamide 400 mg/die è risultata significativamente più efficace del placebo in termini di riduzione mediana delle crisi rispetto al baseline: la riduzione è stata del 40,5% con il farmaco rispetto al 9% col placebo nella popolazione mITT (ovvero, tutti i pazienti randomizzati che avevano assunto almeno una dose di farmaco) (p=0,009). Il 43% dei pazienti trattati con il farmaco ha avuto una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi (pazienti responder) vs il 22% con placebo; la differenza era statisticamente significativa.
Il 6,1% dei pazienti (6 pazienti) con zonisamide ed il 2,8% (2 pazienti) con placebo erano liberi da crisi nelle settimane 8-12; la differenza non era

statisticamente significativa e si tratta comunque di un piccolo numero di pazienti.

Nello studio di Schmidt et al (1993)[7] dopo un periodo di osservazione durato 8-12 settimane, in cui è stata registrata la frequenza delle crisi epilettiche, 139 pazienti con epilessia parziale refrattaria di età compresa tra 18 e 59 anni, arruolati esclusivamente in Centri europei, sono stati randomizzati a ricevere per 12 settimane zonisamide [dose iniziale: 1,5 mg/kg/die per una settimana, poi 3 mg/kg/die dal giorno 8 al giorno 14, quindi 6 mg/kg/die il giorno 15; successivamente il dosaggio poteva essere aumentato su indicazione di uno sperimentatore non in cieco fino a raggiungere una concentrazione plasmatica di 20-30 mcg/ml. Il dosaggio max. era di 20 mg/kg/die e veniva raggiunto solo se le crisi non si riducevano di almeno il 50% con i dosaggi più bassi] o placebo in add on alla terapia antiepilettica in corso con al massimo 3 antiepilettici.
Gli esiti primari valutati erano rappresentati dalla riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi complesse parziali e dalla percentuale di pazienti responder.
Al termine dello studio, la frequenza mediana delle crisi complesse si è ridotta in modo statisticamente significativo con zonisamide rispetto al placebo (-27,7% vs +3,9% con placebo); anche la percentuale di pazienti responder è risultata significativamente maggiore con il farmaco rispetto al placebo: 30,3% vs 12,7%.
La percentuale mediana dei giorni liberi da crisi, valutata come esito secondario, è aumentata con zonisamide, passando da 72,6 giorni al baseline a 77 giorni durante il trattamento; con placebo il numero di giorni liberi da crisi è invece passato da 78,6 a 77,9. La differenza tra farmaco e placebo è minima e non è riportata alcuna valutazione statistica di questo dato. Del resto occorre pure osservare che si tratta di uno studio di breve durata e che 12 settimane non sono un periodo di tempo ritenuto sufficiente a poter apprezzare un effetto di un trattamento antiepilettico su questo parametro.

Uno studio di disegno e durata simili, pubblicato undici anni più tardi ha confrontato zonisamide con placebo in 152 pazienti di età compresa tra 17 e 65 anni, arruolati esclusivamente in centri statunitensi con epilessia parziale refrattaria (Sackellares et al, 2004).[8]
L'esito primario era rappresentato dalla frequenza delle crisi epilettiche parziali (semplici + complesse o solo complesse) e delle crisi epilettiche in generale. La percentuale di pazienti responder era valutata come esito secondario.
Zonisamide è risultata più efficace del placebo nel ridurre la frequenza mediana percentuale delle crisi epilettiche parziali (-28,9% vs +4,7% con placebo); delle crisi complesse parziali (-27,4% vs -0,5% con placebo) e delle crisi epilettiche in generale (-25,5% vs +6,6% con placebo).

Per quanto riguarda la percentuale di responder la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa solo per quanto riguarda le crisi complesse parziali: ha avuto una riduzione di almeno il 50% della loro frequenza il 30,8% dei pazienti trattati con zonisamide vs il 13,9% con placebo; non ci sono state, invece, differenze per quanto riguarda le crisi parziali nel loro complesso e tutte le tipologie di crisi epilettiche.

Le revisioni sistematiche
Le 3 revisioni sistematiche reperite tramite la ricerca bibliografica si riferiscono esclusivamente alla terapia in add on; si riportano di seguito i principali risultati della Revisione della Cochrane[12] che oltre ad essere la più recente (2013) è l'unica che si prefiggeva come scopo di valutare sia l'efficacia sia la sicurezza della terapia con zonisamide, aggiunta alla terapia con altri antiepilettici in pazienti con epilessia parziale refrattaria.
La revisione ha incluso 5 RCT in doppio cieco vs placebo in add on alla terapia con altri antiepilettici, durati almeno 8 settimane (gli studi inclusi comprendevano i quattro descritti sopra e un quinto studio condotto unicamente in pazienti cinesi).
L'esito primario valutato era rappresentato dalla percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi di almeno il 50% durante il trattamento rispetto al baseline.
Sono stati valutati come esiti secondari la tollerabilità e la sicurezza. In particolare per quanto riguarda la sicurezza la revisione si è focalizzata su alcuni eventi avversi (atassia; vertigini; astenia; nausea e sonnolenza) che sono rilevanti e frequenti con gli antiepilettici.

Risultati

Efficacia

Zonisamide è risultata significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi di almeno il 50% lungo tutto il periodo di trattamento: RR 1,92 95% CI 1,52-2,42. Tale risultato si mantiene anche se viene escluso il dato relativo al dosaggio di 100 mg/die valutato solo nello studio di Brodie 2005.

Gli autori della revisione hanno calcolato un NNT di circa 6.

Hanno inoltre determinato, utilizzando i dati relativi a tutto il periodo di trattamento ed a tutti i dosaggi di zonisamide utilizzati negli studi inclusi nella revisione, l'effetto del trattamento nell'ipotesi peggiore e nella migliore. In entrambi i casi il farmaco è risultato significativamente più efficace del placebo in termini di riduzione della frequenza delle crisi epilettiche.

Esiti secondari:

- *Tollerabilità:* il rischio di interrompere il trattamento perché non tollerato è risultato significativamente maggiore con zonisamide che con placebo: RR 1,47 95% CI 1,07-2,01, considerando tutti i dosaggi valutati negli studi; RR 1,64 95% CI 1,20-2,25, escludendo il dosaggio di 100 mg/die.
- *Eventi avversi:* atassia, sonnolenza, agitazione ed anoressia sono risultati significativamente più frequenti con zonisamide che con il placebo.

Sicurezza

In tutti gli studi che hanno valutato zonisamide gli eventi avversi più frequentemente rilevati con il farmaco hanno riguardato il sistema nervoso centrale: vertigini (4-12% dei pazienti), cefalea (10-12% dei pazienti) e sonnolenza (8-16% dei pazienti) e l'apparato gastroenterico, in particolare la nausea (6-10% dei pazienti). Negli studi di maggior durata (Baulac 2012 sull'uso in monoterapia[3] e Wroe 2008, studio di estensione[9]) è stata segnalata perdita di peso nell'8-13% dei pazienti.

Negli studi in terapia add on, gli eventi avversi che più frequentemente hanno indotto a sospendere il trattamento sono stati: le vertigini (2,6%), l'agitazione/irritabilità (2,8%) e l'anoressia (2,4%).

Sono stati segnalati nell'ambito di studi non controllati e della sorveglianza post marketing la comparsa di calcoli renali nei pazienti trattati con zonisamide. Questo evento avverso, che inizialmente aveva portato all'interruzione del programma di sviluppo del farmaco, interesserebbe secondo le informazioni in possesso della ditta produttrice tra lo 0,1% e l'1% dei pazienti.[10,11]

Nello studio di confronto con carbamazepina che ha condotto alla registrazione di zonisamide per l'uso in monoterapia [Baulac et al 2012],[3] la frequenza degli eventi avversi considerati correlati al trattamento è stata simile per i due farmaci (circa 36-38%). Gli eventi avversi più frequentemente segnalati con entrambi i farmaci sono stati: cefalea (10% con zonisamide e 12% con carbamazepina), riduzione dell'appetito (8% con zonisamide e 2% con carbamazepina), sonnolenza (6% con zonisamide e 8% con carbamazepina), vertigini (4% con zonisamide e 8% con carbamazepina). Con zonisamide è stata inoltre segnalata perdita di peso nel 7% dei pazienti (nessuna segnalazione con carbamazepina).

Dieci pazienti hanno presentato reazioni gravi che sono state considerate probabilmente o possibilmente correlate al trattamento. Con zonisamide sono state: porpora lieve (1 paziente), crisi parziali complesse gravi (1 paziente), psicosi acuta grave (1 paziente); con carbamazepina sono state: rash cutaneo grave (2 pazienti), ideazione suicidaria di grado moderato (1 paziente), crisi parziali moderate con generalizzazione secondaria (1 paziente), bradicardia grave (1 paziente), aumento rilevante degli enzimi epatici (1 paziente), dolore muscolare lieve, accompagnato da fratture al volto e radio e trauma cranico moderato in seguito a caduta (1 paziente).

Nel gruppo trattato con carbamazepina si sono verificati 2 casi di iponatriemia, considerati possibilmente correlati al trattamento vs nessuno con zonisamide.

Sono stati segnalati in letteratura casi di acidosi metabolica, legati alla riduzione del pool di bicarbonati per perdita di bicarbonato a livello renale, dovuta all'effetto inibitorio della zonisamide sull'anidrasi carbonica. Nello studio di Baulac,[3] la concentrazione dei bicarbonati si è ridotta di 3,5mmol/L o più nel 51% dei pazienti

trattati con zonisamide e nel 17% dei pazienti trattati con carbamazepina. Nove pazienti con zonisamide e uno con carbamazepina avevano una concentrazione di questi ioni uguale o inferiore a 16 mmol/L ed hanno avuto rispetto al baseline una riduzione di 6 mmol/L o maggiore.

Secondo quanto riportato in scheda tecnica,[2] su richiesta di EMA,[11] in caso di sviluppo e di persistenza di acidosi metabolica, occorre considerare la possibilità di ridurre la dose o di sospendere zonisamide (con una graduale riduzione del farmaco), perché tale condizione può comportare lo sviluppo di osteopenia; se si decide di continuare la somministrazione nonostante la persistenza di acidosi, deve essere considerato un opportuno trattamento per l'acidosi.

Le Linee Guida

La Linea Guida del NICE sulla "diagnosi ed il trattamento delle epilessie dell'adulto e del bambino nell'ambito dell'assistenza primaria e secondaria" (2012) è stata recentemente aggiornata (dicembre 2013).[13]

Nelle epilessie focali la LG colloca zonisamide come farmaco di terza scelta da utilizzarsi solo su indicazione di uno specialista epilettologo di terzo livello se la terapia con almeno due antiepilettici (carbamazepina, clobazam, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, sodio valproato o topiramato) non è risultata efficace nel controllare le crisi o non è tollerata.

Costo della terapia (*elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto*)

Alla posologia di mantenimento di 300 mg/die o 500 mg/die, il costo di un anno di terapia con zonisamide, calcolato sul prezzo ex factory, va da 1.026 € a 1.710 € e richiede l'assunzione di 3-5 capsule/die.

CONCLUSIONI

Zonisamide è un antiepilettico autorizzato per l'uso in monoterapia o in terapia add on in pazienti adulti con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria.

La registrazione per **l'uso in monoterapia** nei pazienti con diagnosi recente di epilessia parziale si è basata principalmente sui risultati di un RCT di confronto con carbamazepina a rilascio modificato in cui la non inferiorità verso il comparator, in termini di differenza assoluta nella percentuale di pazienti liberi da crisi per 26 settimane durante la terapia a dosaggio stabile, non è stata dimostrata [il margine inferiore dell'intervallo di confidenza era, anche se di poco,(0,2%), inferiore al margine predefinito di non inferiorità].
La CRF ha espresso pertanto un **parere non favorevole** all'inserimento in PTR in base alle prove disponibili anche considerando la presenza in Prontuario di alternative terapeutiche. La CRF raccomanda quindi che l'uso di zonisamide in monoterapia si configuri come ultima opzione terapeutica in pazienti selezionati che non hanno tollerato o presentano controindicazione a tutti gli altri antiepilettici con medesima indicazione e disponibili in PTR.
La CRF, in collaborazione con le CF di AV programmerà un monitoraggio annuale della prescrizione in monoterapia al fine di verificare il rispetto della raccomandazione.

Per quanto riguarda l'indicazione in **terapia add on**, l'efficacia di zonisamide è stata valutata nell'ambito di RCT in cui il farmaco è stato confrontato con placebo in pazienti refrattari alla terapia antiepilettica in corso con 2-3 farmaci, dimostrandosi superiore in termini di riduzione della frequenza mediana delle crisi e di percentuale di pazienti responder (ovvero che ottenevano una riduzione di almeno il 50% di tale frequenza). Non sono disponibili studi di confronto con altri trattamenti attivi ad analoga indicazione.
Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequentemente segnalati con zonisamide negli studi hanno riguardato il sistema nervoso centrale (vertigini, irritabilità, sonnolenza, cefalea) e gastroenterico (nausea, inappetenza). Anche se raramente sono stati segnalati acidosi metabolica non sintomatica da riduzione del pool di bicarbonati e comparsa di calcoli renali. Entrambi questi eventi avversi sono probabilmente riconducibili al meccanismo d'azione del farmaco ed in particolare alla inibizione dell'anidrasi carbonica e richiedono particolare attenzione.
Sulla base delle considerazioni sopra riportate la CRF ha espresso **parere favorevole** all'inserimento di zonisamide in PTR per l'indicazione **come terapia aggiuntiva** in pazienti adulti con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria che non hanno risposto in modo adeguato o non hanno tollerato la terapia con altri antiepilettici, al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per il trattamento di tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137 Issued: January 2012 last modified: December 2013. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf. [accesso: gennaio 2014]
2. Zonegran®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000577/WC500052431.pdf [accesso: gennaio 2014]
3. Baulac M et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlledrelease carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2012; 11:579–88.
4. Zonegran. Assessment report. EMA/CHMP/345694/2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000577/human_med_001183.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [accesso: gennaio 2014]
5. Brodie MJ et al. Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamide: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures. Epilepsia 2005; 46:31–41.
6. Faught E et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology 2001; 57:1774–9.
7. Schmidt D et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. Epilepsy Research 1993; 15:67-73.
8. Sackellares JC et al. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. Epilepsia 2004; 45: 610-7.
9. Wroe SJ et al. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. Acta Neurol Scand 2008; 118:87–93. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01055.x
10. Zonisamide. New medicines Profile. UKMi NHS UK. Issue No. 05/13.September 2005.
11. Zonegran EPAR – Scientific discussion. (pubblicato il 29 gennaio 2008) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000577/human_med_001183.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [accesso: gennaio 2014]
12. Carmichael K, Pulman J, Lakhan SE, Parikh P,Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD001416. DOI: 10.1002/14651858.CD001416.pub3.
13. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. Issued: January 2012 last modified: December 2013 http://publications.nice.org.uk/the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-cg137 [accesso: gennaio 2014]

Allegato 1. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	**Zonisamide**
Documenti registrativi	EPAR EMEA 1° registrazione (2005): terapia add on epilessia con crisi parziali nell'adulto EPAR EMA estensione indicazioni (2012): monoterapia della epiessia con crisi parziali nell'adulto
Pubmed* [§]	Terapia Add on: 4 RCT + 1 studio di estensione Monoterapia: 1 RCT
Cochrane Library* [§]	1 RS Cochrane (2013) su zonisamide come terapia add on nella epilessia parziale farmaco-resistente 2 RS non Cochrane: • Epilepsy Research 2001; 46:259-70: prende in esame l'uso di levetiracetam, oxcarbazepina, remacemide e zonisamide nella epilessia farmaco-resistente • Acta Neurol Scand 2013 (e-pub ahead of print): metanalisi focalizzata sul profilo di eventi avversi di zonisamide
LG e TA	LG NICE su diagnosi e trattamento delle epilessie (aggiornamento dicembre 2013)

* **Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed:** keyword: "zonisamide" [Supplementary Concept] partial seizure Filters activated: Humans, Adult: 19+ years

nella Cochrane Library: zonisamide

[§]NB: si riportano solo i risultati pertinenti alla valutazione oggetto del presente documento

Tabelle delle evidenze

Zonisamide - Principale studio in monoterapia nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti con epilessia di nuova diagnosi

	Baulac M et al. Lancet Neurol 2012; 11:579–88 RCT in doppio cieco multicentrico di non inferiorità vs carbamazepina (CBZ) a rilascio modificato (CR). Margine di non inferiorità: -12% assoluto; -20% relativo **N= 583**
P	**Età (media):** 36,3 aa. **F:** 38% con zonisamide (Z) e 43% con CBZ CR **Tempo (medio) dalla diagnosi all'arruolamento:** 2,8 mesi **Tipo di crisi al baseline:** Parziali semplici con segni motori 9% con Z e 12% con CBZ CR Parziali semplici senza segni motori 13% con Z e 15% con CBZ CR Parziali complesse 41% con Z e 37% con CBZ CR Secondariam. Generalizz. tonico-cloniche 60% con Z e 56% con CBZ CR Generalizz. Tonico-cloniche 13% in entrambi i gruppi **Tempo dall'ultima crisi** 16,7 gg. **N. Medio Crisi nei precedenti 3 mesi**: 2,9 ± 3,9 **N. Medio crisi nei precedenti 12 mesi**: 4,8 ± 5,4 con Z e 4,7 ± 5,7 con CBZ CR **Precedente tratt. con antiepilettici**: 17% pz con Z e 19% con CBZ CR
I	Zonisamide (Z) **N = 282**
C	Carbamazepina a rilascio modificato (CBZ CR) **N = 301**
O	**1rio:** % pz liberi da crisi per 26 settimane durante la fase di mantenimento **2ri:** % pz liberi da crisi per 52 sett.; tempo all'inizio del periodo libero da crisi (26 o 52 sett.), tempo all'interruzione del tratt. Per inefficacia o per gli eventi avversi.
T	Doppio cieco: 4 sett. titolazione + 26, 52 o 78 sett. A dosaggio flessibile + 26 sett. mantenimento

Zonisamide – Studio di Baulac M et al. 2012 – Principali criteri di inclusione ed esclusione

Baulac M et al. Lancet Neurol 2012; 11:579–88

RCT in doppio cieco multicentrico di non inferiorità vs carbamazepina (CBZ) a rilascio modificato (CR).

Criteri di inclusione:

- pz adulti (età 18 – 75 aa.)
- diagnosi di epilessia recente
- Almeno 2 crisi parziali (con o senza generalizzazione secondaria) o crisi tonico-cloniche generalizzate senza chiara origine focale nei precedenti 12 mesi, di cui almeno una nei 3 mesi precedenti
- Nessuna precedente terapia con antiepilettici oppure trattamento con un antiepilettico per non più di 2 settimane*
- EEG o RM o TC dell'encefalo (per confermare l'assenza di lesioni neurologiche progressive) nei precedenti 12 mesi

Criteri di esclusione:

- Presenza di fattori indicanti una epilessia idiopatica generalizzata (storia clinica, tipologia di crisi convulsive, EEG)
- Storia di patologia clinicamente rilevante o di una condizione medica non controllata che potrebbe interferire con la partecipazione allo studio (es. malattia psichiatrica, nefropatia, epatopatia, ipertensione non controllata)

Studio di Baulac M et al 2012 - Schema di titolazione della dose dei farmaci

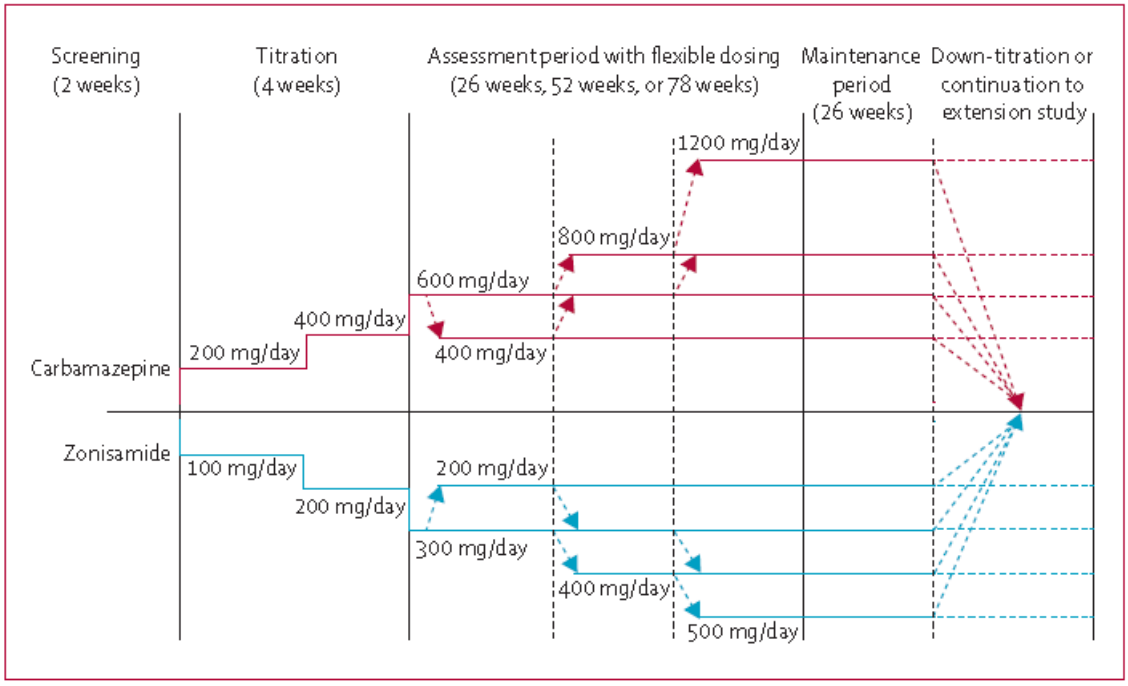


Figure 1: Dosing schedule

Da: Baulac M et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlledrelease carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2012; 11:579–88.

Studio di Baulac M et al 2012 - Risultati

	Z N=282	CBZ CR N=301
% pz in terapia stabile liberi da crisi per 26 sett. (esito 1°):		
Popolazione PP	**223 pz**	**233 pz**
% pz liberi da crisi	**79,4% (177/223)**	**83,7% (195/233)**
$\Delta_{Z\ vs\ CBZ}$ [95% CI]	**-4,5% [-12,2 a +3,1]**	
Popolazione ITT	**281 pz**	**300 pz**
% pz liberi da crisi	**69,4% (195/281)**	**74,7% (224/300)**
$\Delta_{Z\ vs\ CBZ}$ [95% CI]	**-6,1% [-13,6 a +1,4]**	
% pazienti liberi da crisi per 52 settimane (esito 2°):		
Popolazione ITT	**55,9% (157/281)**	**62,3% (187/300)**
$\Delta_{Z\ vs\ CBZ}$ [95% CI]	**-7,7% [-16,1 a +0,7]**	
Tempo mediano alla libertà da crisi per 26 sett. In giorni (esito 2°) (Popolazione ITT)	**205**	**204**
HR [95% CI]	**0,91 [0,75-1,11]**	
Tempo mediano alla libertà da crisi per 52 sett. In giorni (esito 2°) (Popolazione ITT)	**382**	**381**
HR [95% CI]	**0,83 [0,67-1,04]**	

Esito 1° - Forrest Plot

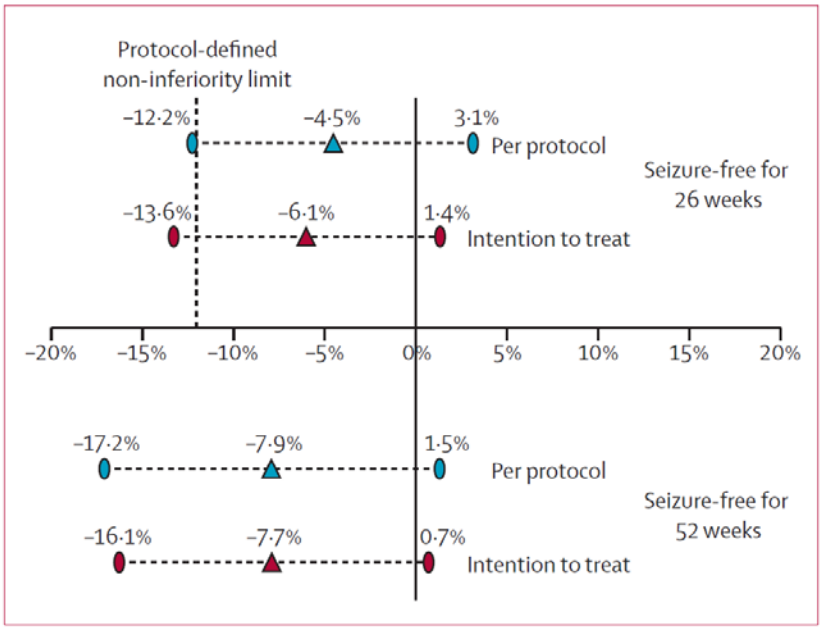


Figure 3: **Adjusted treatment differences for 26 weeks and 52 weeks without seizure**

Studio di Baulac M et al. Analisi per sottogruppi [Fonte: dossier registrativo EMA EMA/CHMP/345694/2012]

	ZNS	CBZ		
n-ITT	281	300		
n-per protocol	223	233		
			Diff	$CI_{95\%}$
Sensitivity analysis six months seizure freedom (PPP)				
Excluding country	79.4%	83.7%	-4.3%	-11.4% ; 2.8%
Adjusted for pre-treatment seizures			-4.2%	-11.8% ; 3.4%
By seizure type				
All partial	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2% ; 0.0%
Simple partial	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0% ; 14.7%
Complex partial	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3% ; -5.9%
All generalized Tonic-Clonic	78.9%	81.6%		-11.5% ; 6.0%
Secondary TC	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4% ; 7.1%
Generalized Tonic-Clonic	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1% ; 10.5%

Zonisamide - Principale studio in terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti

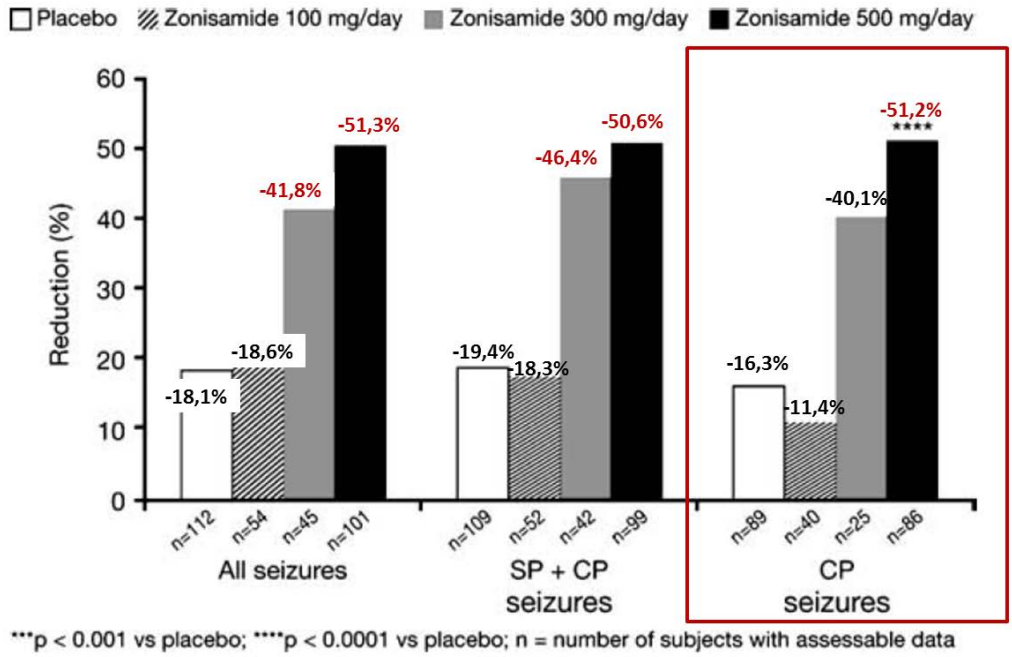
	Brodie MJ et al. Epilepsia 2005; 46:31–41 RCT in doppio cieco multicentrico vs placebo in pz con epilessia parziale refrattaria alla terapia antiepilettica (fino a 3 antiepiletici) N= **351**
P	**Criteri inclusione**: età ≥ 12 aa., crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria non adeguatamente controllate nonostante il trattamento con dosaggi stabili di 1-3 antiepilettici, diagnosi di epilessia focale documentata da EEG, esclusione di diagnosi di malattia neurologica progressiva documentata da precedente RM o TC encefalo. **Arruolati i pz che presentavano tutti i criteri citati + almeno 12 crisi parziali con un intervallo libero da crisi non superiore alle 3 settimane durante le 12 settimane del baseline.** **Criteri esclusione**: convulsioni di natura non epilettica, alcolismo, tossicodipendenza, ipersensibilità importanti ai farmaci, uso di MAO-I, antidepressivi o antipsicotici nei 14 gg. precedenti lo screening ai fini dell'arruolamento (oppure: questi farmaci dovevano essere stati interrotti da 5 emivite).
I	**Zonisamide (Z) 500 mg/die n= 118**[§] Z 300 mg/die n=56 Z 100 mg/die n=57
C	**Placebo n= 120**[§]
O	**1ri:** variazione % mediana nella frequenza delle crisi complesse parziali (CP) senza generalizzazione secondaria durante la fase di valutazione a dose fissa vs baseline normalizz. a 28 gg.; % pz responder durante la fase a dose fissa **2ri:** variazione % mediana nella frequenza di tutte le crisi parziali senza generalizzazione secondaria [parziali semplici (SP) + CP] e della frequenza di tutte le crisi [crisi SP+CP, secondariamente generalizzate, generalizzate e non classificate]
T	Doppio cieco: 6 sett. Fase di titolazione + 18 sett. Fase di «valutazione a dose fissa»

*il 4° farmaco era usato come rescue e quindi non è stato considerato violazione del protocollo

[§]obiettivo primario dello studio: valutare efficacia e sicurezza di Z 500 mg/die vs placebo in terapia add on;

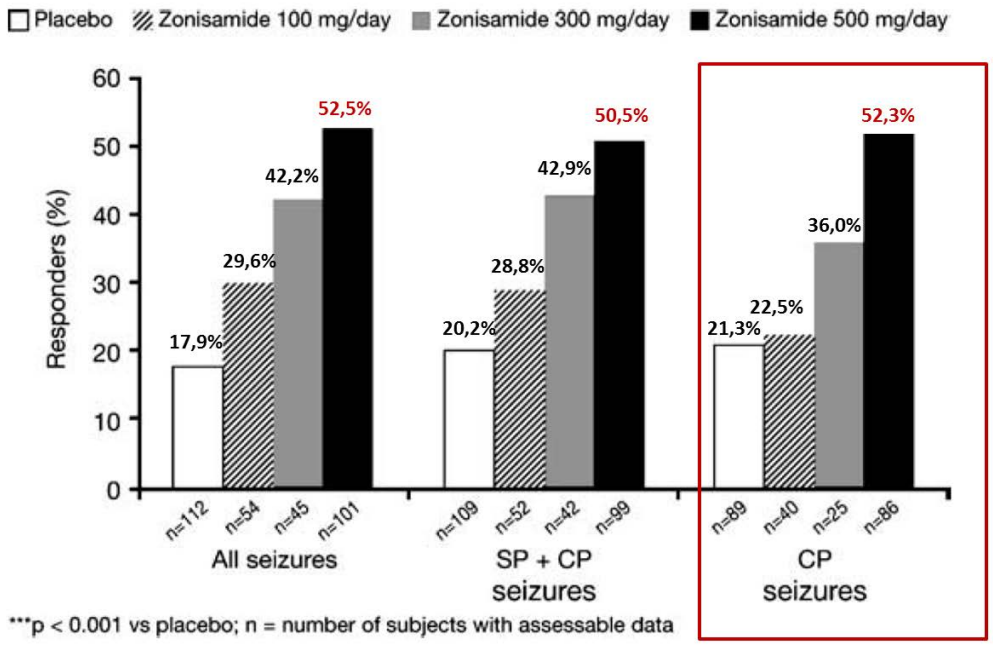
obiettivi secondari: valutare efficacia e sicurezza degli altri 2 dosaggi di Z e la relazione dose/risposta

Risultati –Esito: variazione percentuale mediana della frequenza delle crisi rispetto al baseline



Nel rettangolo rosso il dato relativo all'esito 1° valutato: riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi complesse parziali (CP) vs baseline]

Esito: percentuale di pazienti responder (= che hanno una riduzione ≥ 50% delle crisi rispetto al baseline)



Nel rettangolo rosso il dato relativo all'esito 1° valutato: percentuale di pazienti che hanno una riduzione ≥ 50% delle crisi complesse parziali (CP) rispetto al baseline