



Assessorato Politiche per la Salute

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

ZICONOTIDE

Ottobre 2007

Ziconotide

Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con le seguenti indicazioni: “ziconotide è indicato per il trattamento del dolore severo, cronico, in pazienti che richiedono analgesia intratecale”. Il farmaco è stato autorizzato in “circostanze eccezionali” come farmaco orfano nel febbraio 2005.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il trattamento attuale del dolore severo cronico si basa sull'impiego di morfina e di bupivacaina per via intratecale. Il farmaco più utilizzato è la morfina, sebbene non siano reperibili informazioni di efficacia e sicurezza provenienti da sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione al commercio del farmaco si è basata su tre sperimentazioni cliniche controllate con ziconotide intratecale vs placebo. I primi due studi sono stati di breve durata, nel dolore maligno e nel dolore non maligno, condotti su 366 pazienti, volti a dimostrare l'efficacia della ziconotide per via intratecale nel trattamento del dolore cronico di grado severo, utilizzando come principale misura dell'efficacia la variazione delle percentuali nella *Visual Analog Scale of Pain Intensity* (VASPI). La risposta è stata definita come la riduzione $\geq 30\%$ della scala VASPI, senza aumento della dose di terapia oppioide concomitante o necessità di modificare la terapia. Entrambi gli studi sono stati di breve durata, 5 e 6 giorni rispettivamente, ed hanno fatto uso di un più rapido aumento progressivo delle dosi e di dosi più elevate rispetto a quanto raccomandato. Le eziologie del dolore nei due studi (dolore maligno e dolore non maligno) sono risultate varie e comprendevano dolore osseo (n = 38) principalmente dovuto a metastasi ossee (n = 34), mielopatia (n = 38), metà dei quali con lesioni al midollo osseo con paralisi (n = 19), neuropatia (n = 79), radicolopatia (n = 24), dolore spinale (n = 91) principalmente dovuto a fallimento chirurgico alla schiena (n = 82), ed altre cause (n = 82). Alcuni pazienti presentavano più di una causa di dolore. In entrambi gli studi, la ziconotide è risultata superiore al placebo per l'end-point primario (dato medio di miglioramento della VASPI 37,3% vs 9,8% del placebo). Un'analisi post hoc dei due studi ha dimostrato una frequenza significativa di risposta del 42,3% e del 28,4% nel gruppo di pazienti trattati con ziconotide rispetto al 17,5% e 7% del gruppo trattato con placebo, rispettivamente. Questi risultati sono emersi arruolando solo coloro che avevano raggiunto una diminuzione del VASPI $\geq 50\%$.

Da evidenziare l'elevato tasso di abbandono nel gruppo dei trattati (circa il 28%) rispetto al placebo dovuto a scarsa tollerabilità del farmaco.

Il terzo studio condotto su 220 pazienti e di durata più lunga (21 giorni), comprendeva un aumento del dosaggio più prudente e dosi più basse di ziconotide intratecale, volto a confermare gli esiti dei primi due studi pilota. Tutti i pazienti avevano fallito la terapia intratecale con analgesici in associazione ed i loro medici ritenevano che il 97% di essi fosse refrattario ai trattamenti disponibili. La maggior parte di essi presentava dolore spinale (n = 134), principalmente per intervento chirurgico alla schiena (n = 110); un numero minore presentava neuropatia (n = 36). Soltanto cinque soggetti presentavano dolore maligno. L'endpoint principale era la percentuale di variazione nel punteggio VASPI. L'efficacia della ziconotide intratecale nello studio è risultata inferiore a quanto osservato nei due studi precedenti di breve durata. Anche la frequenza e la severità degli effetti avversi erano minori.

Per maggiori dettagli si rimanda all'EPAR¹.

Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili sulla ziconotide non consentono di stabilire il ruolo di questo farmaco nella condizione morbosa relativa. Anche l'EMA ha approvato il farmaco in circostanze eccezionali, volendo significare che i dati a sostegno del suo profilo beneficio/rischio sono tutt'altro che conclusivi. In particolare permangono dubbi sul dosaggio ottimale e sono disponibili solo pochi dati in merito all'efficacia del farmaco a lungo termine (per cui sarebbe indicato) e di conseguenza sulla sua sicurezza d'uso. Risulta superfluo il confronto del prezzo del farmaco in confronto alla morfina o alla bupivacaina. Tuttavia, in considerazione

della particolarità della malattia a cui il farmaco si rivolge, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito in PTR con richiesta motivata personalizzata, limitatamente a pazienti che non rispondono alla terapia antalgica con morfina per via intratecale. Si ritiene altresì, che l'impiego del farmaco debba essere consentito esclusivamente ad anestesisti/algologi con esperienza nell'ambito della somministrazione di farmaci per via intratecale.

Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prialt/prialt.htm>

Documento approvato nella seduta della CRF del 11 ottobre 2007