RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ziconotida

Medicamento		Titular de AIM
Prialt	Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 1 ml de solução para perfusão: 0,1 mg/ml – 5361688 Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 5 ml de solução para perfusão: 0,1 mg/ml – 5090477	**Eisai Limited**

Data de indeferimento da autorização de utilização – 21-04-2010

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM – A ziconotida está indicada para o tratamento de dor crónica e intensa em doentes que necessitam de analgesia intratecal (IT).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior)

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior)

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Os estudos analisados não demonstram valor terapêutico acrescentado da ziconotida na indicação terapêutica em análise (tratamento de dor crónica e intensa em doentes que necessitam de analgesia intratecal).

2. CARACTERIZAÇÂO FARMACOLÓGICA[1]

A ziconotida é um análogo sintético de um ω-conopéptido, MVIIA, que se encontra no veneno do caracol marinho Conus magus. Trata-se de um bloqueador dos canais de cálcio de tipo N (NCCB). Os NCC regulam a libertação de neurotransmissores em populações neuronais específicas responsáveis pelo processamento espinal da dor. Na ligação a estes NCC neuronais, a ziconotida inibe a corrente de cálcio sensível à voltagem em aferentes nociceptivos primários que terminam nas camadas superficiais do corno dorsal da espinal medula. Isto, por sua vez, inibe a sua libertação de neurotransmissores (incluindo a substância P) e, por conseguinte, a sinalização espinal da dor.

Embora tenham sido observadas relações estatisticamente significativas e uma correlação razoável entre a exposição ao líquido cefalorraquidiano (LCR) (AUC, Cmax) e as medidas de resposta clínica após 1 hora de administração IT, ainda não foram identificadas relações dose-concentração-resposta bem definidas. Muitos doentes que respondem positivamente obtêm uma analgesia praticamente máxima algumas horas após a administração de uma dose adequada. Contudo, em certos doentes, os

efeitos máximos podem ser atrasados durante aproximadamente 24 horas. Dada a ocorrência de analgesia e de reacções adversas ao fármaco com doses semelhantes, o intervalo recomendado entre aumentos de dose é de 48 horas ou mais. Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para tratamento das reacções adversas ao fármaco.

As reacções adversas no sistema nervoso, especialmente as tonturas, as náuseas e a marcha anormal, parecem estar correlacionadas com a exposição ao LCR, embora não tenha sido estabelecida uma relação definitiva.

Durante a perfusão IT ocorre uma baixa exposição plasmática devido às baixas velocidades de perfusão IT recomendadas e à clearance plasmática relativamente rápida (ver secção 5.2). Por este motivo, os efeitos farmacológicos relacionados com a exposição sistémica devem ser mínimos.

A dose mediana na resposta é de aproximadamente 6,0 µg/dia e aproximadamente 75% dos doentes que respondem positivamente necessitam de ≤ 9,6 µg/dia. Para limitar a ocorrência de reacções adversas graves ao fármaco, recomenda-se uma dose máxima de 21,6 µg/dia. No entanto, foi observado em ensaios clínicos que os doentes que toleram doses de 21,6 µg/dia após uma titulação lenta ao longo de um período de 3 a 4 semanas, geralmente toleram doses superiores até 48,0 µg/dia.

Não há evidência de desenvolvimento de tolerância farmacológica à ziconotida nos doentes. Contudo, em vista dos dados limitados, não se pode excluir o desenvolvimento de tolerância. Deve considerar-se o exame da patência do cateter intratecal se a dose necessária de ziconotida aumentar continuamente e não houver benefício nem aumento das reacções ao fármaco.

Foram feitos três ensaios clínicos controlados por placebo de ziconotida IT: 95-001, 96-002 e 301.

Dois estudos de curta duração, 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna), envolvendo 366 doentes, demonstraram a eficácia da ziconotida IT na dor crónica intensa utilizando a alteração percentual na escala análoga de intensidade da dor (VASPI) como a medida de eficácia primária. Estes estudos foram de curta duração, 5 e 6 dias respectivamente, e utilizaram um escalonamento de dose mais rápido e doses mais elevadas do que o recomendado na Secção 4.2 do RCM.

As etiologias de dor nos estudos 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna) foram variadas e incluíram dor óssea (n = 38) na maioria devida a metástases ósseas (n = 34), mielopatia (n = 38), metade das quais tinham lesões na medula espinal com paralisia (n = 19), neuropatia (n = 79), radiculopatia (n = 24), dor espinal (n = 91) na maioria devido a operação às costas falhada (n = 82), e outras etiologias (n = 82). Alguns doentes tinham mais de uma causa de dor. A eficácia da ziconotida IT foi aparente em todos os grupos.

O estudo 301 (n = 220) foi de maior duração (21 dias), envolveu titulação ascendente mais cuidadosa e doses menores de ziconotida IT, e dele fizeram parte a população de doentes mais refractária estudada nos três estudos. Todos os doentes do estudo 301 tinham falhado a terapêutica IT com combinações de analgésicos e os seus médicos consideravam que 97% dos doentes eram refractários aos tratamentos actualmente disponíveis. A maioria tinha dor espinal (n = 134), especialmente operação às costas falhada (n = 110); uma proporção mais baixa tinha neuropatia (n = 36). Apenas cinco tinham dor maligna. O ponto final primário foi a alteração percentual na pontuação da VASPI. A eficácia da ziconotida IT no estudo 301 foi mais baixa do que nos dois estudos anteriores de curta duração. A frequência e a gravidade de eventos adversos foram também mais baixas.

Foram feitos estudos de combinação com morfina IT: 201 e 202.

Os estudos clínicos 201 e 202 indicam que a combinação da ziconotida IT com a morfina IT pode reduzir eficazmente a dor e diminuir a utilização sistémica de opióides durante um período de tempo sustentado para doentes cuja dor for inadequadamente controlada com a sua dose máxima tolerada de ziconotida IT (mediana 8,7 µg/dia, média 25,7 µg/dia – estudo 201) ou só com morfina IT (estudo 202). Quando se adiciona ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT, como com a iniciação da monoterapêutica com ziconotida IT, poderão surgir eventos adversos psicóticos (exemplo, alucinações, reacções paranóides) ou poderá ter de interromper a terapêutica devido ao aumento de eventos adversos.

A farmacocinética da ziconotida no LCR foi estudada após uma hora de perfusões IT de 1 a 10 µg de ziconotida em doentes com dor crónica. Foi igualmente estudada a farmacocinética plasmática após doses intravenosas (0,3 a 10 µg/kg/24 h).

Absorção: Após uma hora de administração IT (1 – 10 µg), tanto os valores da exposição cumulativa (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como da exposição máxima (Cmax; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) eram variáveis e dependentes da dose, mas pareciam apenas aproximadamente proporcionais à dose. As concentrações plasmáticas após perfusão IT (≤ 21,6 µg/dia) contínua (≥ 48 h) parecem ser relativamente baixas e tipicamente indetectáveis (isto é, cerca de 80% das amostras de plasma colhidas nos doentes da dor não contêm medicamento quantificável; < 0,04 ng/ml). Não foi observada acumulação de ziconotida no plasma após administração IT prolongada (até 9 meses).

Distribuição: A ziconotida mediana no volume de distribuição LCR (Vd: 99 ml) situa-se entre o volume de LCR na espinal medula (aproximadamente 75 ml) e o volume total de LCR (aproximadamente 130 ml). A ziconotida parece distribuir-se principalmente no LCR até ser transferida para a circulação sistémica. Uma vez chegada à circulação sistémica, a ziconotida parece ser distribuída de uma forma mais extensa, baseada num volume de distribuição plasmática de aproximadamente

30 l e liga-se (não especificamente) apenas cerca de 53% às proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformação: A ziconotida é um péptido constituído por 25 aminoácidos de ocorrência natural da configuração L, não parecendo ser metabolizada de forma apreciável no LCR. Após a passagem para a circulação sistémica, prevê-se que a ziconotida seja principalmente susceptível à clivagem proteolítica por diversas peptidases/proteases ubíquas presentes na maioria dos órgãos (por exemplo, rim, fígado, pulmão, músculo, etc.) e, portanto, degradada em fragmentos de péptidos e nos seus aminoácidos livres constituintes individuais. Prevê-se que os aminoácidos livres produzidos sejam captados por sistemas transportadores celulares e submetidos ao metabolismo intermédio normal ou utilizados como substratos para processos biossintéticos constitutivos. Devido à ampla distribuição destas peptidases, não se prevê que a insuficiência hepática ou renal afecte a clearance sistémica da ziconotida. A actividade biológica dos diversos produtos de degradação proteolítica previstos não foi avaliada. É pouco provável que os produtos de degradação da ziconotida tenham uma actividade biológica significativa, uma vez que se descobriu que os péptidos constituídos pelas estruturas circulares de péptidos individuais têm afinidades de ligação pelos canais do cálcio sensíveis à voltagem de tipo N que são várias ordens de grandeza inferiores à do composto original (ziconotida).

Eliminação: A clearance média da ziconotida (0,38 ml/min) aproxima-se da velocidade de renovação do LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Assim, a ziconotida parece ser principalmente eliminada do LCR (t½ média= 4,6 h) pelo fluxo do LCR para fora do SNC através das vilosidades aracnóides com a transferência subsequente para a circulação sistémica. É possível observar concentrações plasmáticas muito baixas de ziconotida em circulação após a administração IT devido tanto à baixa velocidade de perfusão IT como à clearance plasmática relativamente rápida. A semi-vida (t½) média de eliminação plasmática é de 1,3 h. A ziconotida é um péptido de peso molecular relativamente reduzido (PM = 2.639) e é filtrada pelo glomérulo do rim, mas apenas quantidades mínimas de ziconotida (< 1%) são recuperadas na urina humana após perfusão intravenosa. Tal sucede porque quase toda a substância activa filtrada é rapidamente sujeita a endocitose e por último transportada outra vez para a circulação sistémica.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prialt/emea-combined-h551pt.pdf

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO[1-8]

Classicamente a dor nociceptiva e a dor mista nociceptiva/neuropática serão as que apresentam melhor resposta aos opiáceos; a dor neuropática apresentará menor resposta aos opiáceos. Há alguns estudos que apontam

no sentido da dor neuropática pode responder ao tratamento com opiáceos, mas em doses mais elevadas ou em terapêutica de associação.

Inúmeros estudos em várias patologias e a prática clínica de décadas consubstanciam a terapêutica opiáceos como terapêutica padrão na dor grave. Na dor maligna, a utilização de opiáceos como 3ª linha (OMS) constitui recomendação *standard*; na dor neuropática, a utilização de antidepressivos tricíclicos ou anti-epilépticos é também considerada uma terapêutica padrão.

A via intratecal (IT), com opiáceos IT, é uma estratégia indicada nos doentes que não estejam controlados com terapêutica com opiáceos por via sistémica. Em situações mais graves, de resistência à terapêutica IT com 1 só fármaco, poderá associar-se fármacos, como anestésicos locais (ex. bupivacaína), relaxantes (baclofeno), ou psicotrópicos (midazolam).

O RCM da ziconotida não exclui a possibilidade do fármaco ser usado em 1ª linha, embora a firma refira na documentação submetida que a ziconotida se destina ao "tratamento prolongado da dor crónica intensa em doentes que necessitam de analgesia IT e quando refractários ao tratamento com fármacos opióides." Esta indicação proposta é mais restritiva que a referida no RCM.

Assim, nesta avaliação equaciona-se i) a eficácia comparativa, ii) a eficácia como terapêutica de recurso após falência de opiáceos, iii) a eficácia como terapêutica aditiva a um regime basal de opiáceos IT

Relativamente à eficácia comparativa, não foram presentes estudos contra comparadores. Os estudos submetidos foram enquadrados para determinação do VTA nos pontos ii) e iii).

Foram avaliados 3 estudos controlados contra placebo, cuja variável primária foi a variação percentual média na escala visual analógica (VASPI), desde o valor base no início da terapêutica e o valor obtido no final da fase de titulação. Eram considerados respondedores os doentes que obtivessem 30% ou mais na diminuição do valor da VASPI desde o valor base, sem aumento concomitante da terapêutica opiácea ou modificação do tipo de opiáceo.

<u>Estudo 95-001</u> – Dor Crónica Maligna: foi realizado em doentes com dor crónica maligna causada por cancro (87%) ou SIDA (13%) (n= 111 doentes). Os doentes receberam ziconotida (n=70) ou placebo (n=40), numa proporção 2:1. A terapêutica prévia IT foi descontinuada 3 dias antes do início do estudo (32% dos doentes faziam opiáceos IT), com continuação da terapêutica analgésica oral (praticamente todos os doentes faziam opiáceos). O tratamento consistiu numa fase de titulação de 5 dias, com uma fase de manutenção de 5 a 6 dias.

Relativamente aos resultados destacam-se: a variável primária de eficácia foi de 51,4% no braço ziconotida e 18,1% no braço placebo ($p < 0,001$). Os scores médios da VASPI foram de 74,1mm (± 13,82) e 77.9mm (± 13,6) na

baseline e foram reduzidos para 35.7mm (± 33,27) e 61mm (± 22,91) depois de 5 ou 6 dias com ziconotida e placebo, respectivamente.

É de referir:

- Não foi utilizada a posologia do RCM (a titulação foi mais rápida e as doses foram superiores às preconizadas no RCM)
- A taxa de abandonos foi elevada: 20 de 72 doentes no braço ziconotida abandonaram a terapêutica antes do final da fase de titulação e 8/29 doentes no braço placebo fizeram cross-over para o braço ziconotida.

Estudo 96-002 – Dor Crónica Não-Maligna: foi realizado em 257doentes com dor crónica não-maligna (76% com dor neuropática).

Os doentes receberam ziconotida (n=170) ou placebo (n=87), numa proporção 2:1. A dosagem usada variou de 0,1 a 7,0 microgramas/h, com aumento progressivo até ao aparecimento de reacções adversas intoleráveis ou analgesia satisfatória, e 24 h de intervalo na titulação; as doses foram reduzidas para 0.4 a 3.9 microgramas/h, com nova redução posterior para 0,1 a 2,4 microgramas/h, com nova titulação para valores superiores até ao aparecimento de reacções adversas ou analgesia satisfatória. A terapêutica prévia IT foi descontinuada 7 dias antes do início do estudo 58% dos doentes faziam opiáceos IT; 98% dos doentes tinha dor há mais de um ano.

Relativamente aos resultados destaca-se: dos 169 doentes que receberam ziconotida inicialmente, 40 descontinuaram na fase de titulação e 8 abandonaram na fase de manutenção; 48 doentes (28,2%) completaram a fase de titulação e não entraram na 2ª fase e 82 (48,2%) entraram na 2ª fase. No grupo placebo, 7 doentes descontinuaram na fase inicial de titulação e nenhum doente descontinuou na fase de manutenção; 18 doentes descontinuaram a terapêutica durante a fase de crossover com ziconotida.

Os doentes no braço ziconotida tiveram melhoria estatisticamente significativa na variável primária no final dos 6 dias da fase de titulação (31,2%) (95% CI: 24,6 a 36,9%) comparativamente ao placebo (6%) (95% CI: 0 a 11,9%) (p ≤0,001); [(valores base de VASPI de 80.1mm (±15,1mm) e 76,9mm (±14,58mm) e no final dos 6 dias de 54.4mm (± 29,3mm) e 71,9mm (±30,93mm)], respectivamente, para ziconotida e placebo.

É de referir:

- Os valores de base da VASPI eram superiores no braço ziconotida (80,1mm) versus (76,9mm) (p = 0,029)
- Não foi utilizada a posologia do RCM (a titulação foi mais rápida e as doses foram superiores às preconizadas no RCM)

Em resumo, nestes 2 ensaios, com esquema posológico diferente do recomendado no RCM, após uma fase de titulação de 5 a 6 dias, uma análise combinada dos 2 ensaios mostrou que o score médio da dor foi de 48,8 mm com ziconotida e 68,4 mm com placebo (diferença estatisticamente significativa). Contudo muitos doentes não completaram a fase de titulação (20 de 72 doentes com ziconotida no ensaio 95-001, e 88 de 170 doentes no ensaio 96-002); a maioria dos

abandonos foi atribuída a reacções adversas causadas por aumentos rápidos de doses.

Estudo 301 (ELN 92045-301) – Dor Crónica Não-Maligna: foi o único estudo em que as doses utilizadas foram de acordo com o RCM, com esquema de titulação mais lento (doses inferiores às utilizadas nos estudos 95-001 e 96-002). O ensaio envolveu 220 doentes (112 com ziconotida; 108 com placebo), dos quais 3/4 com dor neuropática, a maioria com origem a nível da medula, por falência de cirurgia, nomeadamente o síndrome pós – laminectomia (60,7% no braço ziconotida e 55,6% no placebo). A % de doentes que fez previamente opiáceos IT foi de 89,5%, e 58,2% já tinham recebido uma associação de analgésicos por via IT. No início do tratamento, os investigadores consideraram que 96,4% dos doentes do grupo do Prialt e 97,2% no grupo placebo eram refractários aos tratamentos farmacológicos actualmente disponíveis para a dor (dor crónica intratável não controlada por opiáceos e/ou intolerância aos opiáceos). Os doentes descontinuaram a terapêutica IT durante um período de 3 semanas, seguido de um período de 1 semana de estabilização; neste estudo os doentes também mantiveram ou era permitida qualquer terapêutica analgésica sistémica.

A pontuação VASPI inicial foi de 80,7mm em ambos os grupos. A variável primária (variação na VASPI) era obtida após 3 semanas de terapêutica, com uma dose média de 0,29 microgramas/h (6,96 microgramas/d).

A dose inicial foi de 0,1 microgramas/h, com aumentos de titulação de 0,05 microgramas a 0,1 microgramas/h, com intervalos de 24h, até um máximo de 0,9 microgramas/h. A variação de doses foi de 0,05 a 0,6 microgramas/h.

Relativamente aos resultados destaca-se: a variável primária foi de 67,9mm (± 22,89mm) e 74,1mm (± 21,28mm) após 3 semanas com ziconotida e placebo respectivamente, diferença estatisticamente significativa (variação percentual média na pontuação VASPI de 14,7% com ziconotida versus 7,2% com placebo, p=0,036), mas que corresponde a uma vantagem marginal e de significado clínico irrelevante. O número de respondedores (≥ 30% de redução no score inicial da escala da dor) foi de 16,1% para a ziconotida e 12% para o placebo (diferença estatisticamente não significativa; p=0,39). A redução do consumo de opiáceos foi de 23,7% com a ziconotida e 17,3% com o placebo (diferença estatisticamente não significativa; p=0,44).

Quanto às variáveis secundárias, não houve diferenças na *Brief Pain Inventory*, na *Categorical Pain Relief Scale* e *Treatment Outcomes in Pain instrument*. Houve melhoria a favor da ziconotida na *CGI satisfaction, CGI pain control, Global McGill Pain Total Score and Pain Intensity Score, BPI Enjoyment of Life*, e na duração e qualidade do sono (questionário da firma).

É de referir que as dosagens neste estudo foram inferiores às dos outros 2 estudos controlados, e dentro do preconizado no RCM.

Foram analisados dados de vários estudos abertos, não controlados; estes estudos apresentam vários problemas metodológicos, os quais não permitem aferir da eficácia comparativa do medicamento. Em alguns dos estudos as doses são diferentes do RCM; as respostas também foram diversas.

Estudo 302 – Dor maligna e não maligna: foi realizado em 72 doentes não controlados com terapêutica sistémica convencional.

Estudo 95-002 – Estudo de Extensão realizado em 48 doentes do estudo 95-001 com dor maligna (cancro ou SIDA) e 107 doentes do estudo 96-002 com dor não maligna (seleccionados doentes que obtiveram resposta analgésica com a ziconotida). O estudo destinava-se a avaliar a eficácia e segurança da ziconotida a longo prazo. 98,7% dos doentes fizeram opiáceos sistémicos e 3 doentes tiveram administração epidural de opiáceo, anestésico local ou corticóide, por exacerbação da dor. Os doentes permaneceram no estudo uma média de 288 dias (mediana = 86 dias; 3 a 2,047 dias). 31 doentes participaram no estudo pelo menos durante um ano; a dose de ziconotida permaneceu estável neste período.

Relativamente aos resultados destaca-se: a VASPI diminui 36,9%, e a análise dos 31 doentes revelou um efeito analgésico mantido. De referir que a taxa de abandonos foi elevada (só 20% dos doentes (31) permaneceram no estudo pelo menos 1 ano).

Estudo 98-022 – Estudo de Segurança e Tolerabilidade: realizado em 644 doentes com dor intensa nociceptiva e/ou neuropática (97% não maligna). Tratou-se de um estudo de longa duração, aberto, em que os doentes eram incluídos se a terapêutica IT estivesse clinicamente indicada, ou tivessem reacções adversas a outra terapêutica IT; a duração média da dor era de 11,6 anos; não havia score mínimo de VASPI.

Relativamente aos resultados destaca-se: a mediana dos scores VASPI no valor basal, 1 mês e última observação aos 2 meses, foi respectivamente, de 76mm (± 20,3mm), 68mm (±27,7mm) e 73mm (±25,4mm). A ziconotida foi temporariamente ou permanentemente suspensa por reacção adversa, respectivamente, em 12,1% e 48,9% dos doentes.

Este estudo foi submetido posteriormente na forma de publicação (Wallace, Rauck et al., 2008). De referir que de 644 doentes que iniciaram terapêutica com ziconotida, 576 doentes abandonaram a terapêutica, a grande maioria por reacções adversas (cerca de 50%) ou falta de eficácia (cerca de 30%), e aproximadamente 10% dos doentes tiveram agravamento da dor. De todos os doentes, apenas 10% (68 doentes) continuaram num outro estudo de roll over com ziconotida.

Estudo 351 – Estudo de Extensão realizado em 78 doentes dos estudos 95-002 (n=10) e 98-022 (n=68) que continuaram o tratamento com ziconotida para obterem um efeito analgésico. (estudo com a exposição mais longa à ziconotida). Este estudo foi submetido posteriormente na forma de publicação

Webster, Fisher et al (J Pain Symptom Management, 2008). Corresponde a uma amostra muito seleccionada dos doentes respondedores à terapêutica com ziconotida em 2 estudos prévios (78 de 779 doentes, 9.8%). Nestes doentes que já tinham respondido à ziconotida, ter-se-á mantido a eficácia a longo prazo, sem aparente desenvolvimento de tolerância.

Estudo 352 – Estudo de Extensão realizado em 220 doentes que participaram nos estudos 301 e 302.

Estudo 501- Permitiu o acesso a este medicamento aos doentes fora dos ensaios clínicos. [166 doentes (dor crónica era não-maligna (98,8%), com um diagnóstico primário de síndrome pós-laminectomia falhada (49,7%)].

Foram analisados dados de vários estudos de associação: 2 estudos abertos de fase II para avaliar a segurança da adição de morfina IT à ziconotida e determinar se a associação apresenta um efeito analgésico adicional e se existia redução no uso de opiáceos sistémicos.

Estudo 201 – realizado em 25 doentes com dor crónica intensa e intratável que não se encontravam adequadamente controlados com ziconotida. A pontuação VASPI média na visita inicial era de 70,3mm (42,00-100,0mm). Neste estudo as doses de ziconotida foram superiores às recomendadas no RCM. Este estudo foi submetido posteriormente na forma de publicação Webster, Fakata et al (Pain Medicine, 2008). A adição de morfina à ziconotida (em doentes que tinham feito previamente opiáceos IT) resultou numa melhoria no final do período de titulação da morfina de 26.3% na VASPI e uma redução de 49.1% no consumo de opiáceos sistémicos.

Estudo 202 – realizado em 26 doentes com dor crónica intensa e intratável que não se encontravam adequadamente controlados com a morfina IT, e que foram submetidos a terapêutica com ziconotida, mantendo estável a dose de morfina. A pontuação VASPI média na visita inicial era de 70,4mm (41,0-100,00mm). A variável primária revelou uma redução de 14,5% na VASPI à semana 5, mas não foram presentes os valores absolutos.

Estes estudos (bem como os respectivos estudos de extensão), pelo número reduzido de doentes envolvidos e variabilidade de respostas, não permitem a obtenção de dados conclusivos na indicação proposta.

Não existem estudos comparativos com outras opções terapêuticas.

Este estudo foi submetido posteriormente na forma de publicação Wallace, Kosek et al (Pain Medicine, 2008). Foram presentes valores absolutos dos dados do ensaio, que foi um ensaio de fase II, na indicação de add-on a terapêutica com morfina IT

A maioria dos doentes tinha dor neuropática, com duração média de dor de 11 anos. Dos 26 doentes incluídos, 6 abandonaram por reacções adversas, tendo 20 completado a fase de titulação e 18 entraram na fase de extensão. Durante a fase de extensão, 8 doentes abandonaram por reacções adversas e 2 doentes por falta de eficácia.

A pontuação na VASPI era a variável primária de eficácia, que revelou uma redução de 14.5% na VASPI à semana 5 (95%IC: -9.4% a 38.5%). No entanto, usando a análise LOCF, a percentagem média de redução na VASPI, na semana 5/ou terminação precoce, foi apenas de 5.4 mm (95%IC: -8.9 a 19.7 mm), correspondendo a uma redução média de 1.0% (95%IC: -18.3% a 20.2%). O consumo de opiáceos sistémicos revelou dados desconcertantes (com sugestão de não haver redução).

Relativamente à segurança, no artigo sugere-se que há dados que apontam para uma potenciação do efeito hipotensivo e inibidor gastrointestinal da morfina aquando da adição de ziconotida, embora não haja neste momento evidência de agravamento da depressão respiratória dos opiáceos.

Foram ainda analisados outros estudos:

Estudo de Ellis, Neuromodulation, 2008: Estudo prospectivo com 155 doentes que responderam nos estudos aleatorizados e controlados de (Staats PS, Yearwood T, Charapata SG et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:63–70; Wallace MS, Charapata SG, Fisher R et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Neuromodulation 2006;9:75–86.) Nota: este é um estudo que, aparentemente não tinha sido avaliado previamente, embora pareça haver doentes avaliados em vários estudos dado o desenho da maioria dos estudos submetidos (estudo de extensão / roll over).

Relativamente aos resultados destacam-se: Houve uma diminuição na escala da dor de 36,9% relativamente à avaliação basal no ensaio de curta duração donde os doentes provinham (N = 144; 95% CI: 30,1–43,7%; p < 0,0001). A dose média de ziconotida manteve-se estável em 31 doentes que continuaram o estudo durante meses; 94,8% dos doentes tiveram reacções adversas à ziconotida e 39,4% dos doentes abandonaram o estudo por reacções adversas à ziconotida; 13% dos doentes tiveram aumento significativo da CK. Houve 1 caso fatal possivelmente relacionado com reacção adversa à ziconotida. No final do 3º mês só 40% dos doentes se mantinha no ensaio. (De notar que apesar de se referirem 155 doentes incluídos, aparecem, na tabela 1, 145 doentes, e na tabela 2 só há dados de 139 doentes no valor base da VASPI, embora apareçam dados de 144 doentes na análise final).

Estudo de Ann ver Donck, Neuromodulation, 2008: Estudo com problemas no recrutamento; a avaliação foi sobretudo na área da segurança, não permitindo tirar conclusões

No que diz respeito á segurança é de referir: as reacções adversas mais importantes são do foro cognitivo, neuropsiqiuátrico e neurológico, nomeadamente confusão, alucinações, alterações de memória, perturbações cerebelo-vestibulares (sindromas vertiginosos,

ataxia, nistagmo). Estas reacções são frequentes e por vezes graves. Verificou-se também existência de náuseas, retenção urinária, infecções, toxicidade muscular (40% dos doentes apresentaram aumento da creatinacinase, com 1 caso de miosite; é conveniente a monitorização enzimática) e fadiga muscular. Em 12,4% dos doentes (versus 3,2% com placebo) tiveram dor não especificada, sugerindo ter havido um aumento paradoxal da dor. [(Por ex. no estudo 301, a confusão atingiu 33,8% no braço ziconotida versus 6,6% no placebo, teve uma duração media de 15 dias (1 a 292 dias), e foi motivo de descontinuação da terapêutica em 11,7%; o seu aparecimento pode implicar internamento e obriga a interrupção definitiva da terapêutica)].

Este perfil confere uma margem de segurança reduzida à ziconotida, apesar de não haver dados que apontem no sentido de tolerância ou dependência física, não parecendo induzir depressão respiratória (embora como reacção adversa haja uma diminuição do estado de consciência) A ziconotida pode agravar ou induzir aparecimento de depressão com ideação suicida. A segurança a longo prazo a nível da espinal-medula também não está estabelecida.

As reacções adversas devido à utilização da via IT (meningite, mielite, granulomas, compressão medular, etc.) não são abordadas neste âmbito.

O medicamento não apresenta estudos de interacções medicamentosas.

Perante o exposto, destaca-se que nesta avaliação não está em causa a eficácia da ziconotida como analgésico. O seu efeito analgésico está demonstrado. Nesta avaliação equaciona-se i) a eficácia comparativa, ii) a eficácia como terapêutica de recurso após falência de opiáceos, iii) a eficácia como terapêutica aditiva a um regime basal de opiáceos IT

Assim, constata-se:

i) A inexistência de estudos contra comparadores activos.

ii) A existência de dois estudos controlados contra placebo, e em que as doses de titulação foram superiores às preconizadas pelo RCM. Nestes estudos, um número apreciável de doentes não tinha feito terapêutica com opiáceos IT; as reacções adversas (e abandonos de terapêutica) no grupo da ziconotida foram em número significativo. Estas questões tornam difícil qualquer extrapolação para a avaliação da eficácia comparativa.

A existência de um terceiro estudo comparativo contra placebo e em que as doses de titulação foram as preconizadas pelo RCM; a maioria da população em estudo era refractária a opiáceos IT. Neste estudo, após suspensão da terapêutica com opiáceos IT, a eficácia contra o placebo foi marginal e pode considerar-se, clinicamente irrelevante

A existência de vários estudos em aberto, monobraço, que não permitem aferir a eficácia comparativa, e pouco robustos para aferir a eficácia a longo prazo

iii) A existência de dois estudos de associação, um de ziconotida à terapêutica base com

morfina, e outro de morfina à terapêutica base com ziconotida. Os dados submetidos, não permitem aferir a eficácia da ziconotida como terapêutica add-on à terapêutica standard com opiáceos IT.

O perfil de reacções adversas (essencialmente neuropsiquiátricas, neurológicas e musculares) confere uma estreita margem de segurança.

Em conclusão, com os dados submetidos, não foi encontrado VTA da ziconotida relativamente às terapêuticas existentes

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Não aplicável.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Resumo das características do medicamento

[2] Ziconotide, Prescrire, 2008; 17, nº 97; 179-182

[3] Cochrane Library 2008, issue 3

[4] Recommendation of AWMSG. Final Appraisal Report. Ziconotide for the intrathecal treatment of severe, chronic pain. 2008

[5] Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. British Pain Society, 2008

[6] Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation, 2007; 10; 4: 300-328

[7] Interventional Techniques: Evidence-based Practice Guidelines in the Management of Chronic Spinal Pain. Pain Physician 2007; 10:7-111

[8] Outras referências – citadas no texto e relativas a estudos submetidos no dossiê da firma