

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
7 september 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2956117

Datum
28 februari 2011

Ons kenmerk
ZA/2011021676

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 11/26: ziconotide (Prialt®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 7 september 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ziconotide (Prialt®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van ziconotide (Prialt®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Ziconotide is een weesgeneesmiddel van onder uitzonderlijke omstandigheden is geregistreerd voor de behandeling van ernstige, chronische pijn bij patiënten bij wie intrathecale pijnstilling noodzakelijk is. Het is beschikbaar als een oplossing voor infusie (100 microg/ml) in een flacon 1 ml, 2 ml en 5 ml.

De commissie is van oordeel dat ziconotide als enig beschikbare alternatieve behandelmogelijkheid een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten bij wie de systemische of intrathecale behandeling met morfine en eventueel andere middelen onvoldoende effectief geworden is of wegens bijwerkingen niet kan worden voortgezet.

Intrathecaal ziconotide is niet onderling vervangbaar met intrathecaal toegediend morfine doordat er sprake is van een verschil in indicatiegebied en van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Op grond hiervan kan ziconotide niet worden geplaatst op bijlage 1A. Omdat sprake is van een therapeutische meerwaarde komt ziconotide in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS. De kosten van ziconotide voor het farmaciebudget worden geraamd tussen de € 8.803 en € 87.726 één jaar na opname en tussen € 296.410 en € 563.179 drie jaar na opname.

CVZ concludeert dat ziconotide in aanmerking komt voor opname op lijst 1B. Opname gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 11/26

ziconotide (Prialt®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 november 2010

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2010127525
<i>Afdeling</i>	Zorg Advies
<i>Auteur</i>	Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. ziconotide (Prialt®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.7. Conclusie therapeutische waarde
4	2.a.8. Beoordeling doelmatigheid
4	2.b. Kostenconsequentieraming
4	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport dd. 7 september 2010
2. Farmacotherapeutisch rapport ziconotide
3. Kostenconsequentieraming ziconotide

1. Inleiding

In de brief van 7 september 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Prialt®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. ziconotide (Prialt®)

Samenstelling

ziconotide (100 µg/ml), oplossing voor infusie.

Geregistreerde indicaties

- behandeling van ernstige, chronische pijn bij patiënten bij wie intrathecale pijnstilling noodzakelijk is.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht ziconotide niet onderling vervangbaar met enig ander bij de behandeling van ernstige, chronische pijn toegepast middel en stelt voor om dit middel te plaatsen op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt parenteraal toegediend morfine in aanmerking, dat eveneens intrathecaal wordt toegepast. Morfine injectievloeistof is samen met oxycodon injectievloeistof opgenomen in cluster 0N02AACP V op bijlage 1A.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Ziconotide is geregistreerd voor de behandeling van ernstige, chronische pijn bij patiënten bij wie intrathecale pijnstilling noodzakelijk is. Ziconotide is uitsluitend bestemd voor intrathecaal gebruik.

Morfine is eveneens geregistreerd voor de behandeling van chronische pijn en kan bij deze indicatie intrathecaal worden toegediend.

Daarnaast is morfine injectievloeistof geregistreerd voor de behandeling van acute pijn (o.a. postoperatief en bij hartinfarct), dyspneu en longoedeem tengevolge van astma cardiale, en als premedicatie voor en als analgeticum tijdens anesthesie. De intrathecale toediening wordt slechts in een beperkt aantal gevallen toegepast, indien niet wordt uitgekomen met de overige parenterale toedieningen. Hieruit volgt dat het indicatiegebied van ziconotide beperkter is dan dat van morfine.

Gelijke toedieningsweg

Conclusie: Het indicatiegebied is niet gelijksoortig.

Ziconotide wordt toegediend als continue intrathecaal infuus. Morfine wordt eveneens parenteraal toegediend.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Zowel ziconotide als morfine zijn bestemd voor toepassing bij volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm specifiek gericht op een bepaalde patiëntencategorie.

Conclusie: Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Bij patiënten bij wie de systemische of intrathecale behandeling met morfine of eventuele andere middelen onvoldoende effectief is of deze wegens bijwerkingen niet kon worden voortgezet leidde de toepassing van intrathecaal toegediend ziconotide tot een vermindering van de pijn. Op een groot aantal punten (bijv. wat betreft gastro-intestinale bijwerkingen) verschilt het bijwerkingenprofiel van morfine met dat van ziconotide. Er zijn ook belangrijke verschillen in de toepasbaarheid van beide middelen. Zo is morfine gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige aandoeningen aan de luchtwegen. Aldus toegepast wordt morfine door de lange ervaring met het middel gebruikt als behandeling van eerste keus, maar er zijn belangrijke groepen patiënten bij wie morfine niet kan worden gebruikt of die onvoldoende op morfine reageren. Voor deze patiënten is de behandeling met ziconotide een alternatief. Ziconotide is in tegenstelling tot morfine injectie uitsluitend bestemd voor intrathecale toepassing.

Conclusie: Tussen intrathecaal toegediend ziconotide en morfine bestaat een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Intrathecaal toegediend ziconotide is niet onderling vervangbaar met intrathecaal toegediend morfine doordat er sprake is van een verschil in indicatiegebied en van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Op grond van bovenstaande kan ziconotide niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of ziconotide in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde: voor de onderbouwing zie bijgevoegd farmacotherapeutisch rapport.

2.a.6. Therapeutische waardebepaling

Gunstige effecten. Bij patiënten bij wie de systemische of

intrathecale behandeling met morfine of eventuele andere middelen onvoldoende effectief is of deze wegens bijwerkingen niet kon worden voortgezet leidde de toepassing van intratheaal toegediend ziconotide tot een vermindering van de pijn. Het effect kwam tot stand bij patiënten met zowel neuropathische als niet-neuropathische pijn. De werkzaamheid van ziconotide werd in aanzienlijke mate beperkt door het optreden van bijwerkingen. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema komt het bij ongeveer 20% van de patiënten tot een duurzame vermindering van de pijn. Er zijn geen criteria op basis waarvan deze patiënten vooraf kunnen worden geselecteerd. De behandeling met ziconotide dient vrijwel altijd te worden ondersteund met andere bij de bestrijding van (neuropathische) pijn toegepaste (niet-intratheaal toegediende) middelen waaronder morfine. Er zijn beperkte gegevens over de toepassing van ziconotide in combinatie met morfine. Het gebruik van ziconotide gaat niet gepaard met de ontwikkeling van tolerantie.

Ongunstige effecten. Vooral bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel waaronder diverse cognitieve en neuropsychiatrische verschijnselen. Duizeligheid, misselijkheid en verwardheid komen het meeste voor. Het ontstaan van bijwerkingen is sterk dosisgerelateerd. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema zijn de meeste bijwerkingen van lichte tot matige ernst. In tegenstelling tot morfine veroorzaakt ziconotide geen ademhalingsdepressie en leidt het gebruik niet tot braken.

Ervaring. De met ziconotide opgedane ervaring is beperkt.

Toepasbaarheid. Binnen het toepassingskader van ziconotide is het middel breed toepasbaar. In tegenstelling tot morfine kan ziconotide ook worden toegepast bij patiënten met ernstige aandoeningen aan de luchtwegen. Ziconotide mag niet worden toegepast in combinatie met intrathecale chemotherapie. De intrathecale toediening van een middel met een specifieke werking op het centrale zenuwstelsel vergt het nemen van specifieke voorzorgsmaatregelen, niet alleen met betrekking tot de toediening van het middel zelf, maar ook met betrekking tot het ontstaan van en omgaan met cognitieve stoornissen en neuropsychiatrische bijwerkingen. Ziconotide mag daarom alleen worden toegepast door artsen met ervaring met het intratheaal toedienen van geneesmiddelen in het kader van een goed gecoördineerd en geprotocolleerd thuiszorgprogramma.

Gebruiksgemak. Ziconotide wordt met behulp van een infuuspomp continue intratheaal toegediend. Wanneer dit middel wordt toegepast zijn patiënten voorgaand op dezelfde wijze al met één of meer andere middelen behandeld. Patiënten zijn daarom bij aanvang van de behandeling met ziconotide al met de toedieningswijze bekend.

2.a.7. Conclusie therapeutische waarde

Bij patiënten bij wie de intrathecale behandeling met morfine en eventuele andere middelen onvoldoende effectief geworden is, of deze wegens bijwerkingen niet kan worden voortgezet,

kan de toepassing van intrathecaal toegediend ziconotide leiden tot een vermindering van zowel neuropathische als niet-neuropathische pijn. De werkzaamheid van ziconotide wordt in aanzienlijke mate beperkt door het optreden van bijwerkingen. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema komt het bij ongeveer 20% van de patiënten tot een duurzame vermindering van de pijn. Er zijn geen criteria op basis waarvan patiënten vooraf kunnen worden geselecteerd. Er zijn nog maar in beperkte mate gegevens over de toepassing in combinatie met andere middelen voor intrathecale toediening. Het gebruik van ziconotide gaat niet gepaard met de ontwikkeling van tolerantie. Binnen het gebruikskader van ziconotide is het middel breed toepasbaar. Ziconotide dient alleen te worden toegepast door artsen met ervaring met het intrathecaal toedienen van geneesmiddelen in het kader van een goed gecoördineerd en geprotocolleerd thuiszorgprogramma.

2.a.8. Beoordeling doelmatigheid

Vanwege de beperkte impact op het budget heeft voor ziconotide geen farmaco-economisch rapportage te worden opgesteld.

2.b. Kostenconsequentieraming

De kosten van ziconotide ten laste van het farmaciebudget worden geraamd tussen de €98.803 en €187.726 één jaar na opname en tussen de €296.410 en €563.179 drie jaar na opname.

3. Conclusie

Ziconotide intrathecaal is niet onderling vervangbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A.

Bij patiënten bij wie de intrathecale behandeling met morfine en eventuele andere middelen onvoldoende effectief geworden is of deze wegens bijwerkingen niet kan worden voortgezet, heeft de toepassing van ziconotide als enig beschikbare behandelmogelijkheid een therapeutische meerwaarde. Ziconotide komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Opname gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport ziconotide B (Prialt®) als toegepast bij de intrathecale behandeling van ernstige, chronische pijn

Geneesmiddel en samenstelling: ziconotide (100 µg/ml), oplossing voor infusie.

Geregistreerde indicatie: behandeling van ernstige, chronische pijn bij patiënten bij wie intrathecale pijnstilling noodzakelijk is.

Dosering en gebruik: startdosering: 2,4 µg/dag. Zonodig geleidelijk opvoeren tot maximaal 21,6 µg/dag in stappen die kleiner zijn dan de startdosering ($\leq 2,4$ µg/dag) en met een aanbevolen interval van minimaal 48 uur (tenminste 24 uur). Continue toediening vindt plaats door middel van een infuuspomp.

Werkingsmechanisme: ziconotide is een synthetisch analoog van het hydrofiele conopeptide ω -MVIIA (ω -conotoxin MVIIA). Ziconotide is een selectieve antagonist van N(euriaal)-type voltageafhankelijke calciumkanalen die zich vooral bevinden op de uiteinden van primaire afferente zenuwen in de dorsale hoorn van het ruggemerg. Vanaf deze plaats worden signalen van perifere nociceptoren naar supraspinaal gelegen hersengebieden doorgeleid waar de uiteindelijke pijnsensatie tot stand komt. Reversibele blokkade van N-type calciumkanalen leidt tot onderbreking van de spinale signaaloverdracht op basis van een verminderde vrijzetting van pijngevoeligheid verhogende (pro-nociceptieve) neurotransmitters als calcitonin gene-related peptide (CGRP), glutamaat en substance P in het ruggemerg en de hersenen als gevolg waarvan in de hersenen de verwerking van pijnsignalen afneemt. Het effect van ω -conotoxin M VII A is 100 tot 1.000 keer sterker dan dat van morfine.

Samenvatting therapeutische waarde:

Gunstige effecten: bij patiënten bij wie de systemische of intrathecale behandeling met morfine of eventuele andere middelen onvoldoende effectief is of deze wegens bijwerkingen niet kon worden voortgezet leidde de toepassing van intrathecaal toegediend ziconotide tot een vermindering van de pijn. Het effect kwam tot stand bij patiënten met zowel neuropathische als niet-neuropathische pijn. De werkzaamheid van ziconotide werd in aanzienlijke mate beperkt door het optreden van bijwerkingen. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema komt het bij ongeveer 20% van de patiënten tot een duurzame vermindering van de pijn. Er zijn geen criteria op basis waarvan deze patiënten vooraf kunnen worden geselecteerd. De behandeling met ziconotide dient vrijwel altijd te worden ondersteund met andere bij de bestrijding van (neuropathische) pijn toegepaste (niet-intrathecaal toegediende) middelen waaronder morfine. Er zijn beperkte gegevens over de toepassing van ziconotide in combinatie met morfine. Het gebruik van ziconotide gaat niet gepaard met de ontwikkeling van tolerantie.

Ongunstige effecten: vooral bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel waaronder diverse cognitieve en neuropsychiatrische verschijnselen. Duizeligheid, misselijkheid en verwardheid komen het meeste voor. Het ontstaan van bijwerkingen is sterk dosisgerelateerd. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema zijn de meeste bijwerkingen van lichte tot matige ernst.

Ervaring: de met ziconotide opgedane ervaring is voldoende.

Toepasbaarheid: binnen het gebruikskader van ziconotide is het middel breed toepasbaar.

Ziconotide mag niet worden toegepast in combinatie met intrathecale chemotherapie. De

intrathecale toediening van een middel met een specifieke werking op het centrale zenuwstelsel vergt het nemen van specifieke voorzorgsmaatregelen, niet alleen met betrekking tot de toediening van het middel zelf, maar ook met betrekking tot het ontstaan van en omgaan met cognitieve stoornissen en neuropsychiatrische bijwerkingen. Ziconotide mag daarom alleen worden toegepast door artsen met ervaring met het intrathecally toedienen van geneesmiddelen in het kader van een goed gecoördineerd en geprotocolleerd thuiszorgprogramma.

Gebruiksgemak: ziconotide is bestemd voor continue intrathecale toediening door middel van een in- of uitwendige infuus pomp als thuisbehandeling. Doordat de meeste patiënten eerder al met intrathecally toegediend morfine zijn behandeld, zijn vrijwel alle patiënten bij aanvang van de behandeling met ziconotide al met de toedieningswijze bekend.

Eindconclusie: Bij patiënten bij wie de systemische of intrathecale behandeling met morfine en eventuele andere middelen onvoldoende effectief geworden is of deze wegens bijwerkingen niet kan worden voortgezet, heeft de toepassing van ziconotide als enige beschikbare alternatieve behandelingsmogelijkheid een therapeutische meerwaarde. De toepassing van intrathecally toegediend ziconotide kan leiden tot een vermindering van zowel neuropathische als niet-neuropathische pijn. De werkzaamheid van ziconotide wordt in aanzienlijke mate beperkt door het optreden van bijwerkingen. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema komt het bij ongeveer 20% van de patiënten tot een duurzame vermindering van de pijn. Criteria op basis waarvan deze patiënten vooraf kunnen worden geselecteerd, zijn niet bekend. Er zijn nog maar weinig gegevens bekend over de toepassing in combinatie met morfine of met andere middelen die intrathecally kunnen worden toegediend. Het gebruik van ziconotide gaat niet gepaard met de ontwikkeling van tolerantie. Ziconotide veroorzaakt vooral bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel waaronder waaronder diverse cognitieve en neuropsychiatrische verschijnselen. Het ontstaan van bijwerkingen is sterk dosisgerelateerd. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema zijn de meeste bijwerkingen van lichte tot matige ernst. Binnen het gebruikskader van ziconotide is het middel breed toepasbaar. Ziconotide dient echter alleen te worden voorgeschreven door artsen met ervaring met het intrathecally toedienen van geneesmiddelen in het kader van een goed gecoördineerd en geprotocolleerd thuiszorgprogramma.

Bijzonderheden: ziconotide is geregistreerd als weesgeneesmiddel onder uitzonderlijke omstandigheden.

1. Aandoening

Chronische pijn. Ernstige chronische pijn kan zowel door een maligne of niet-maligne aandoening worden veroorzaakt (NHG richtlijn pijnbestrijding 2005¹; CBO/VIKC Richtlijn pijn bij kanker 2008²). Nociceptieve pijn (somatisch, visceraal) wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging tengevolge van onder meer drukverhoging, rek, ontstekingsprocessen en/of ischemie. Neuropathische pijn is het gevolg van een beschadiging van het perifere of centrale zenuwstelsel. Bij maligne aandoeningen is 65% van de pijn nociceptief, 10% is neuropathisch en in ongeveer 25% van de gevallen is er sprake van een mengvorm¹⁻³.

Prevalentie. Ongeveer 15-20% van de bevolking heeft last van (ernstige) chronische pijn¹ (Schmidt et al. 2010³). Bij maligne aandoeningen treedt bij 60-80% van de patiënten in de terminale fase ernstige chronische pijn op^{1,2} (VIKC Palliatieve zorg, richtlijn pijn 2008⁴).

Behandeling. De bestrijding van pijn is afhankelijk van de oorzaak en pathofysiologie van de pijn. Ernstige chronische pijn wordt doorgaans bestreden met een opioïd, al of niet in combinatie met

andere middelen¹⁻⁴ (Farmacotherapeutisch Kompas⁵). Volgens het pijnschema van de WHO worden oraal of transdermaal toegediende sterk werkende opioïden als morfine en fentanyl toegepast bij stap 3. Als de pijn niet meer voldoende bestreden kan worden of zich onacceptabele bijwerkingen zoals onder meer ademhalingsdepressie, obstipatie, misselijkheid, braken, urineretentie en jeuk voordoen, wordt overgegaan op de parenterale toediening van opioïden (al of niet in combinatie met een lokaal anestheticum)(stap 4)^{1,2,4,5}(Mercadante 2010⁶). Afhankelijk van de situatie kan gebruik worden gemaakt van subcutaan of intraveneus toegediend morfine dan wel een ander opioïd^{1,2,4,6}. Wegens onvoldoende effect of bijwerkingen van deze behandeling dient in sommige gevallen te worden overgegaan op de spinale toediening van morfine¹⁻⁵ (Deer et al. 2007⁷; Kress et al. 2009⁸). Hierbij wordt morfine, zonodig in combinatie met een lokaal anestheticum als bupivacaïne en/of clonidine, toegediend via een catheter die op lumbaal of thoracaal niveau is ingebracht en waarvan het einde uitkomt in de ruimte rond het spinale kanaal buiten de dura mater (epidurale toediening) of aan de binnenzijde van de dura mater in het spinale kanaal met de zich daarin bevindende liquor cerebrospinalis (intrathecale toediening)^{1,2,4,7}. In vergelijking tot de orale en systemische toediening kan bij de spinale toediening met aanzienlijk lagere doseringen worden volstaan waardoor de kans op ernstige bijwerkingen is verlaagd terwijl het pijnstillend effect sterker is en langer aanhoudt^{1,2,4,7}. Desondanks blijkt ook spinaal toegediend morfine bij sommige patiënten (25-80%) onvoldoende effectief te zijn en/of ontstaan na verloop van tijd eveneens onacceptabele bijwerkingen^{4,7} (EPAR⁹). Bij deze patiënten zou de behandeling met ziconotide (in combinatie met systemische toegediende analgetica) kunnen worden voortgezet^{3,7}. De toepassing van dit intrathecaal toegediende middel is beschreven in een 2007 tot stand gekomen, vooral op Amerikaanse ervaringen gebaseerde consensusrichtlijn⁷. Een herziene en ook meer aan de Europese situatie aangepaste versie van deze richtlijn verscheen in 2009⁸. In een recent verschenen overzichtartikel door **Schmidt et al.** (2010³) wordt hier verder op ingegaan.

2. Beoordelingsmethode

2.a. Vergelijkende behandeling

Morfine en ziconotide zijn de enige middelen die zijn geregistreerd voor intrathecale behandeling van ernstige chronische pijn^{10,11}. In voorkomende gevallen wordt morfine hierbij gecombineerd met een lokaal anestheticum als bupivacaïne en/of clonidine. Ziconotide dient daarom te worden vergeleken met morfine. Hierbij dient te worden opgemerkt dat aanbevolen wordt de intrathecale behandeling te starten met morfine, en over te stappen op ziconotide wanneer de toepassing van morfine niet meer mogelijk is^{7,9}. Deze toepassing komt overeen met de claim van de fabrikant.

2.b. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van het EPAR⁹ en de IB-tekst¹⁰ van het registratiedossier, en van de resultaten van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften (tabel 1). Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 1 oktober 2010. Alleen of in combinatie zijn daarbij de volgende zoektermen gebruikt: ziconotide, intrathecal, malignant pain, non-malignant pain, chronic pain, neuropathic pain, cancer pain. Dit onderzoek leverde aan beperkt aantal referenties op van niet in het dossier opgenomen klinische onderzoeken^{13,14,18-21}.

Tabel 1. Onderzoeken en publicaties van relevante met ziconotide uitgevoerde onderzoeken

Onderzoek	Aantal patiënten	Type onderzoek	Onderzoeksoepzet en indicatie	Titratieschema	Publicatie
Gecontroleerde onderzoeken met alleen zoconotide					
95-001	112	Fase II/III	R-DB-PG (Z vs Pb). Chronische maligne pijn.	Snel: 0,1 - 21 µg/uur ^a	Staats et al. 2004 ¹³
96-002	257	Fase II/III	R-DB-PG (Z vs Pb). Chronische niet-maligne pijn.	Snel: 0,1 - 7,0 µg/uur ^a	Wallace et al. 2006 ¹⁴
301	220	Fase II/III	R-DB-PG (Z vs Pb) Ernstige chronische pijn.	Langzaam: 0,1 - 0,9 µg/uur ^b	Rauck et al. 2006 ¹⁵
Open vervolgonderzoeken met alleen zoconotide					
95-002	155	Fase III	Open label. Lange termijn follow-up van 95-001 en 96-002. Ernstige chronische pijn	NVT. Dosering: 0,1 - 2,4 µg/uur	Ellis et al. 2008 ¹⁶

C 98-022	644	Fase III	Open label. Lange termijn. Ernstige chronische pijn.	NVT. Dosering: 0,1 µg/uur of meer, hoogte afhankelijk van het effect	Wallace et al. 2008 ¹⁷
351	78	Fase III	Open label. Lange termijn. Ernstige chronische pijn. Follow-up van 95-002 en 98-022	NVT. Dosering: 0,1 µg/uur, hoogte afhankelijk van het effect	Webster et al. 2009 ¹⁸
Exploratieve onderzoeken met ziconotide en morfine in combinatie					
201	25	Fase II	(Z + M). Open label. Middellange termijn (4 wkn titratie + follow-up).	NVT. Dosering: 0,1 - 2,4 µg/uur (ziconotide dosering constant).	Webster et al. 2008 ¹⁹
202	26	Fase II	(M + Z). Open label. Middellange termijn (4 wkn titratie + follow-up).	Langzaam. Dosering: 0,1 - 2,4 µg/uur (ziconotide dosering opklimmend)	Wallace et al. 2008 ²⁰

Afkortingen: R: gerandomiseerd; DB: dubbelblind; M: morfine; NVT: niet van toepassing; PG: placebo-gecontroleerd; Pb: placebo; Z: ziconotide.

^a snel titratieschema: startdosis 9,6 µg/dag, gevolgd 7-14 dosisverhogingen per week tot een maximum van 57,6 µg/dag. Maximale dosis per uur **95-001**: 21 µg; **96-002**: 7 µg (in beide onderzoeken uiteindelijk gemaximeerd tot 2,4 µg/uur). Duur van de opbouw: 5-6 dagen^{9,13,14}.

^b langzaam titratieschema: startdosis 2,4 µg/dag, gevolgd 2-3 dosisverhogingen per week tot een maximum van 21,6 µg/dag. Maximale dosis per uur: 7 µg. Duur van de opbouw: 21 dagen¹⁵ (schema vergelijkbaar met het geregistreerde doseringsschema¹⁰).

3 Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ziconotide is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.a. Gunstige effecten - werkzaamheid en effectiviteit

3.a.1. Uitkomstmaten

Ter bepaling van het pijnstillend effect van chronische (neuropathische) pijn wordt standaard de Visual Analog Score of Pain Intensity (VASPI) gebruikt (CHMP Guideline products for neuropathic pain 2007)¹². Bij deze visuele waarderingsmethode geeft de patiënt zijn pijnbeleving aan op een schaal die loopt van nul (0 mm; geen pijn) tot 100 (100 mm; ergst voorstelbare en ondraaglijke pijn)¹². De primaire effectmaat in de met ziconotide uitgevoerde dosis-escalatieonderzoeken was de procentuele verandering van de VASPI score aan het einde van de titratiefase ten opzichte van de score bij aanvang van de behandeling. De respons werd gedefinieerd als een afname van tenminste 30% van de VASPI score zonder dat daarbij de (niet intrathecaal toegediende) opioïdendosering was toegenomen of de patiënt op een ander opioïd was overgestapt^{9,13-15}. Secundaire uitkomsten waren onder meer de Categorical Pain Relief Scale (CPRS) score en de Wisconsin Brief Pain Inventory (WBPI) subset scores (QOL-indicatoren) aan het eind van de titratiefase, veranderingen in het gebruik van opioïden (aanvang - eind titratiefase) en het percentage responders^{9,13-15}. In het **301** onderzoek werd ook gebruik gemaakt van de Global McGill Pain Score (GMPS) en de Clinical Global Impression (CGI) of Patient Satisfaction en CGO Pain control^{9,15}.

3.a.2. Gecontroleerde onderzoeken - titratiefase

De werkzaamheid van intrathecaal toegediend ziconotide is als eerste bepaald bij patiënten met pijn als gevolg van kanker of AIDS (**95-001**)^{8,13} en bij patiënten met ernstige chronische pijn als gevolg van een niet-maligne aandoening (**96-002**)^{8,14}. Bij deze patiënten kon de pijn door een systemische of intrathecale behandeling met morfine en andere middelen niet meer voldoende worden bestreden of kon de behandeling niet meer worden voortgezet als gevolg van bijwerkingen. Tenminste drie dagen voor aanvang werd de intrathecale toediening van morfine en eventuele andere middelen gestaakt waarbij de patiënten zo goed mogelijk werden overgezet op oraal of systemisch toegediende analgetica^{8,13,14} (tabel 2). Vanaf de start van de behandeling werd de dosering ziconotide snel opgevoerd waarbij binnen enkele dagen een relatief hoge dosis ziconotide werd toegediend (tabel 1,2).

Tabel 2. Karakteristieken en resultaten van met ziconotide uitgevoerde placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met ernstige chronische pijn.

Onderzoek	95-001 (Staats et al. 2004) ¹³		96-002 (Wallace et al. 2006) ¹⁴		301 (Rauck et al. 2006) ¹⁵	
	Ziconotide	Placebo	Ziconotide	Placebo	Ziconotide	Placebo
Onderliggende aandoening van de pijn	Pijn veroorzaakt door kanker (87%) of AIDS (13%) (VASPI-score \geq 50 mm)		Pijn veroorzaakt door een niet-maligne aandoening (VASPI-score: \geq 50 mm)		Pijn veroorzaakt door kanker, AIDS of een niet-maligne aandoening (58% na rugoperatie) (VASPI-score \geq 50 mm)	
Maximale studieduur	14 dagen ^a		14 dagen ^a		21 dagen ^a	
Aantal patiënten (MITT)	71	40	170 ^d	87	112	108
Soort pijn (% patiënten): - neuropathisch - niet-neuropathisch	NB	NB	76 13	77 13	76 36	71 32
Co-medicatie bij start (%): Opioïden Anticonvulsiva Antidepressiva Antipsychotica Anxiolytica Ontstekingsremmers Spierverslappers Sedativa	92 27 44 16 40 28		75 33 59 29		99 48 64 40 34 42 27	
Gemiddelde (Rauck) of mediane (Staats, Wallace) dagdosis opioïd bij aanvang (orale morfine equivalenten in g/dag)	0,30	0,60	0,16	0,165	0,30	0,27
Percentage patiënten bij wie eerder intrathecaal morfine werd toegediend	32		58		90	
Gemiddelde VASPI-score bij aanvang (gem. \pm SD of SE)	74 \pm 14	78 \pm 14	80 \pm 15	77 \pm 15	81 \pm 15	81 \pm 15
Gemiddelde VASPI-score aan het eind van de titratieperiode (gem. \pm SD of SE)	36 \pm 33	61 \pm 23	54 \pm 29	72 \pm 31	68 \pm 23	74 \pm 21
Verbetering van de VASPI-score aan het eind van de titratieperiode (% \pm SD of SE)	51 \pm 5	18 \pm 7	31 \pm 3	6 \pm 3	15 \pm 28	7 \pm 25
Significantieniveau verbetering VASPI	P<0,001		P<0,001		P=0,036	
Reactie op de behandeling ^c (aantal patiënten en %)	34 (48)	7 (18)	57 (34)	11 (13)	18 (16)	13 (12)
Significantieniveau Reactie	P=0,001		P<0,001		P=0,39	

NB: niet bekend.

^c Voor responders bestond de mogelijkheid de behandeling met ziconotide in het kader van een open-label onderzoek voort te zetten¹⁶⁻¹⁸.

^d Van 164 patiënten werd aan het einde van de titratie de VASPI-score bepaald.

^e Patiënten werden ingedeeld in de groep 'reactie op de behandeling' (responders) als 1). in vergelijking met de uitgangssituatie een daling van 30% of meer in de VASPI-score was opgetreden, 2). het gelijktijdig gebruik van opioïde analgetica stabiel was of was afgenomen, en 3). bij gebruik van opioïden het voor de behandeling gebruikte middel niet tijdens de behandeling werd gewijzigd (NB: in onderzoek 301 was alleen het eerste criterium van toepassing¹⁵).

Door de vele en vaak ernstige bijwerkingen van het snelle titratieschema (zie 3.b.) werd al tijdens de 95-001 en 96-002 onderzoeken (tabel 1) de dosering gemaximeerd tot 2,4 μ g/dag. In het 301 onderzoek is daarom nagegaan of, en in welke mate het effect van een veel langzamer escalierend doseringsschema overeen zou komen met dat van het snelle titratieschema (tabel 1)^{8,15}. Niet alleen was het niveau van de maximale dagdosis sterk verlaagd, ook was de duur van de titratiefase verlengd tot een periode van drie weken (voetnoot tabel 1)^{8,15}. De deelnemers aan het 301 onderzoek waren vooral refractaire patiënten bij wie de intrathecale behandeling met morfine (al of niet in combinatie met andere middelen) was mislukt en die als therapieresistent werden beschouwd voor alle destijds beschikbare behandelmogelijkheden¹⁵. De meeste patiënten hadden

pijn aan de wervelkolom (N=134), vooral als gevolg van een mislukte rugoperatie (N=110). Een kleiner deel had neuropathie (N=36) en bij slechts vijf patiënten was de pijn het gevolg van een maligne aandoening. De gemiddelde duur van de pijn bedroeg bijna 15 jaar. Voorafgaand aan het onderzoek werd de intrathecale behandeling gedurende drie weken omgezet in een systemische behandeling. Bij alle patiënten werd ziconotide toegediend met behulp van geïmplanteerde infuuspomp^{8,15}.

3.a.3. Open onderzoeken

Het gebruik van ziconotide bij patiënten in de periode na het instellen van een voor hen effectieve dosis is alleen onderzocht in een aantal open onderzoeken. Wat betreft de VASPI score golden voor deze patiënten dezelfde criteria als in de dosisescalatieonderzoeken⁸. Responders van de **95-001** en **96-002** onderzoeken konden bij het bereiken van de maximumdagdosis in de titratiefase de behandeling met ziconotide voortzetten in het **95-002** vervolgonderzoek⁸ (Ellis et al. 2008¹⁶). Hierbij werd gedurende 30 dagen doorbehandeld met de in de titratiefase bereikte dosering waarna de dosis zonedig twee keer per dag verder kon worden verhoogd^{8,16}. Ook responders van het **301** onderzoek konden de behandeling op de wijze voortzetten⁹.

Het open **98-022** onderzoek was eveneens specifiek gericht op het effect van de behandeling op de lange termijn⁸ (Wallace et al. 2008¹⁷). De startdosis in dit onderzoek bedroeg 0,1 µg/uur waarbij per 24 uur de dosis met maximaal 0,1 µg/uur kon worden verhoogd (geregistreerde dosering)¹⁰. Na het instellen van de behandeling (titratiefase) patiënten de eerste maand op tweewekelijkse basis gevolgd, daarna werd de VASPI score éénmalig bij het staken van ziconotide vastgesteld. In tegenstelling tot de eerdere onderzoeken was er geen minimumwaarde voor de initiële VASPI score bij aanvang^{8,17}. Patiënten die **95-002** en **98-022** onderzoeken doorlopen hadden, konden deelnemen aan een verder, open vervolgonderzoek (**351**) (Webster et al. 2009¹⁸).

3.a.4. Exploratieve onderzoeken - ziconotide in combinatie met morfine

In een klein fase II onderzoek (**201**) bij 25 patiënten met niet-maligne pijn (deelnemers **95-002** en **98-022** die vrijwel alleen eerder ook met intratheaal morfine waren behandeld) met een constante dosering ziconotide ($\geq 4,8$ µg/dag [plus systemische analgetica]) maar ontoereikende pijnstilling (VASPI ≥ 40 of 'residual pain of a different nature') werd gedurende vier weken morfine in een wekelijks opklimmende dosering (0,25; 0,50; 1,00 ; 1,25 mg/dag) toegevoegd aan ziconotide. Na de titratiefase konden de doseringen van de beide middelen worden aangepast¹⁸.

In een tweede onderzoek (**202**) bij 26 patiënten werd bij een stabiele dosering intratheaal toegediend morfine (2-20 mg/dag [plus systemische analgetica]) maar ontoereikende pijnstilling (VASPI ≥ 40 of 'residual pain of a different nature') gedurende vijf weken in een wekelijks opklimmende dosering ziconotide (0,6 µg/dag tot maximaal 7,2 µg/dag) toegevoegd aan de behandeling met morfine. Daarna konden de doseringen van de beide middelen worden aangepast¹⁹.

3.a.5. Resultaten gecontroleerde onderzoeken - titratiefase

In de **95-001** en **96-002** onderzoeken werd de maximumdosis ziconotide (57,6 µg/dag) binnen vijf tot zes dagen na de start van de behandeling bereikt. Hierbij bedroeg de gemiddelde per uur toegediende dosis respectievelijk 0,91 µg (mediane dosis: 0,60 µg; bereik 0,074-9,36µg) en 1,02 µg (mediane dosis: 0,50 µg; bereik 0,019-9,60 µg)^{8,13,14}. Uit een post-hoc analyse bleek dat bij 92% van de responders de per uur toegediende dosis 1,2 µg of meer bedroeg^{9,10}. In beide onderzoeken was de behandeling met ziconotide zowel wat betreft het pijnstillend vermogen als het aantal responders duidelijk werkzaam dan de placebobehandeling (tabel 2). Dit gold ook voor de CPRS score^{9,13,14}. In het **95-001** onderzoek waren alle WPBI subset scores niet significant, maar in het **96-002** onderzoek was het loopvermogen significant slechter in de ziconotide versus placebo behandelde patiënten^{9,13,14}. Aan het eind van de titratiefase kon geen relatie worden gevonden tussen de VASPI score en het gebruik van systemische opioïden. Bij aanvankelijk met placebo behandelde patiënten was het effect van ziconotide na cross-over vergelijkbaar met dat van de patiënten uit de actieve behandelgroep. Hoewel de hooggedoseerde behandeling op basis van de VASPI score-succesvol was, werd deze wegens het optreden van (ernstige) bijwerkingen bij veel patiënten niet voortgezet. Dit leidde er ook toe dat na verloop van tijd de maximale dosis per uur werd verlaagd tot het in het **301** onderzoek toegepaste niveau^{9,13,14}.

In het **301** onderzoek was ziconotide minder werkzaam dan bij de twee andere onderzoeken, het aantal responders was zelfs zodanig laag dat er geen verschil was met de placebobehandeling (tabel 2). De gemiddelde per uur toegediende dosis bedroeg 0,29 µg (mediane dosis: 0,25 µg;

bereik 0,00-0,80 µg). In beide behandelgroepen nam gedurende de studieperiode ook het gebruik van opioïden in gelijke mate af (Z: 24 vs Pb: 17%; P=0,4371). Als secundaire maat voor de respons was de GMPS (ziconotide: 3,2±8,7 vs placebo: 0,6±8,2; P=0,0259), maar niet de CPRS rating (P=0,0596) in vergelijking tot placebo significant verhoogd. De beide CGI scores (tevredenheid en pijn controle) van met ziconotide behandelde patiënten waren significant beter dan van patiënten die met placebo waren behandeld. Dit gold ook voor één deelscores van de WBPI (levensgenot), maar niet voor de andere deelscores. Met ziconotide behandelde patiënten genoten significant meer uren ononderbroken slaap dan met placebo behandelde patiënten. Ook was bij de eerste groep de slaapkwaliteit beter^{9,10,14}.

3.a.6. Resultaten open onderzoeken

In totaal namen 155 patiënten (65% van het oorspronkelijke aantal deelnemers) deel aan het **95-002** vervolgonderzoek (48 met door een maligne aandoening veroorzaakte pijn, 107 met een niet door een maligne aandoening veroorzaakte pijn). Het gemiddelde en mediane aantal dagen dat patiënten deelnamen bedroeg respectievelijk 288 en 86, 34 patiënten werden gedurende tenminste 360 dagen behandeld. Na respectievelijk 1, 3, 6 en 12 maanden bedroeg de gemiddelde verbetering van de VASPI score ten opzichte van de startwaarde uit het escalatieonderzoek respectievelijk 37 (N=139), 33 (N=57), 41 (N=37) en 46% (N=31). Door het afnemen van patiënten (non-responders) kan de toename van de score hierbij te interpreteren als zijnde het gevolg van selectiebias^{9,16}. Van het vervolgonderzoek (352) van het **301** onderzoek zijn geen specifieke resultaten gepubliceerd^{9,16}.

Aan het **98-022** onderzoek namen 644 patiënten deel^{9,17}. Van hen had 97% een niet door een maligne ziekte veroorzaakte pijn terwijl bij 79% de pijn een neuropathische achtergrond had. Het gemiddelde en mediane aantal dagen dat patiënten deelnamen bedroeg respectievelijk 199 en 67, 119 patiënten werden gedurende tenminste 360 dagen behandeld. Bij responders lag het bereik van de dosis tussen de 0,02 en 0,83 µg/uur, bij slechts 2% van hen was een dosis van 0,9 µg/uur of meer nodig. Tijdens het onderzoek gebruikte 90% een systemisch opioïd en 62% een minder sterk werkend analgeticum. Eén maand na de start van de behandeling was de gemiddelde daling van de VASPI score in relatief geringe mate maar wel significant gedaald met 7,2% (P<0,0104). Bij 359 patiënten met een initiële VASPI score van tenminste 50 mm bedroeg de afname op dit tijdstip 18% (P<0,0001). Hierbij voldeed 31% van de patiënten aan de criteria van een responder (tabel 2)^{9,17}.

Van de bovengenoemde onderzoeken namen 78 patiënten (ca. 10%) met overwegend neuropathische chronische pijn (85%) deel aan een verder vervolgonderzoek (**351**)^{9,10,18}. Alle patiënten hadden een geïmplanteerde infuuspomp. Van deze patiënten doorliep ongeveer 60% het gehele driejarige onderzoek. Bij de meeste patiënten bleef het analgetische effect stabiel zonder dat de dosering behoefde te worden verhoogd: bij aanvang van het onderzoek bedroeg de mediane dosering 6,5 µg/dag, het mediane dosisbereik als gemeten bij alle controles gedurende het onderzoek lag tussen de 5,5 en 7,2 µg/dag. De meeste patiënten (ca. 90%) werden tevens behandeld met een opioïd (overwegend oraal: 76%)¹⁸.

3.a.7. Resultaten exploratieve onderzoeken - ziconotide in combinatie met morfine

In het **201** onderzoek verbeterde de VASPI score (gem. 70 mm bij aanvang) gedurende de titratiefase van 4 weken met gemiddeld 26% (95% BI: 16-37%). Tevens trad bij de meeste patiënten (ca. 70%) verbetering op van CPRS en CGI scores en daalde het gemiddelde gebruik van systemisch toegediende opioïden met ongeveer 50%¹⁹. Gedurende de vervolgfase (N=24) waaraan na 40 weken nog 20 patiënten (einde na 76 weken; N=2) deelnamen en waarbij de dosering van ziconotide min of meer stabiel bleef, maar die van morfine fluctueerde, varieerde de afname van de VASPI score¹⁹. In het **202** onderzoek verbeterde de VASPI score gedurende de titratiefase van 5 weken met gemiddeld 15% (95% BI: 9-39%). Tevens trad bij de meeste patiënten (ca. 70%) enige verbetering op van CPRS en CGI scores. Het gebruik van systemisch toegediende opioïden daalde in slechts beperkte mate met gemiddeld 14%²⁰. Gedurende de vervolgfase (start: N=18 (94% na rugoperatie); einde 77 weken: N=7) waarbij de dosering van ziconotide min of meer stabiel bleef maar die van morfine fluctueerde, varieerde de afname van de VASPI score en traden er sterke wisselingen op in de consumptie van systemische opioïden²⁰.

Discussie: de werkzaamheid van ziconotide bij maligne (n=111; 83% kanker patiënten en 13% AIDS patiënten) en niet-maligne pijn (n=255) kon worden aangetoond in twee afzonderlijke onderzoeken waarbij ziconotide relatief snel werd toegediend en de behandeling gedurende

slechts zes dagen werd voortgezet^{8,13,14}. De korte behandelduur werd gemotiveerd door zeer ernstige pijn zo snel mogelijk te willen bestrijden en het risico op het ontstaan van meningitis (bij toepassing van een uitwendige infuuspomp)¹³. Het in deze onderzoeken toegepaste snelle titratieschema leidde echter tot veel bijwerkingen waardoor een relatief groot aantal patiënten zich terugtrok of de behandeling na de titratiefase niet voortzette (95-001: 20/72; 96-002: 88/170)^{13,14}. Als gevolg hiervan werd de uurdosis gemaximeerd tot 0,1 µg. Desondanks zette een nog altijd redelijk aantal patiënten (ca. 20%) het gebruik van ziconotide gedurende langere tijd (tot 1 jaar) voort en gebruikte ongeveer 10% ziconotide gedurende een periode van bijna drie jaar^{8,17-18}. De hierbij gebruikte doseringen kwamen overeen met die van responders uit het 301 onderzoek waarin ziconotide als zodanig minder werkzaam bleek te zijn dan in de 95-001 en 96-002 onderzoeken^{8,13-18}. Hierbij bleef het noodzakelijk de behandeling met ziconotide te ondersteunen met andere analgetica, in het bijzonder met een systemisch toegediend opioïd^{9,13-15}. De behoefte hieraan bleek echter wel variabel te zijn^{16,17}. Bij patiënten bij wie het pijnstillend effect van een intrathecale behandeling met alleen ziconotide of morfine onvoldoende was, kan gecombineerde gebruik van ziconotide en morfine gedurende langere tijd tot een voldoende pijnstillend effect kunnen leiden en een vermindering optreden van de consumptie van systemische opioïden^{10,19,20} (Wallace et al. 2010²¹). Over de toepassing in combinatie met andere middelen dan morfine (bijv. baclofen) zijn slechts in zeer beperkte gegevens beschikbaar^{3,21}. Bij neuropathische en niet-neuropathische pijn had ziconotide een pijnverlichtend effect. Bij patiënten die gedurende langere tijd met ziconotide werden behandeld lag het bereik van de gemiddelde dosis tijdens de 12 maanden durende behandeling tussen de 0,4 en 0,6 µg per uur (mediane dosis: 0,3 µg/uur)^{8,16}. Dit niveau was vergelijkbaar met dat van de doses bij responders in het 301 onderzoek^{8,14}. Uit een meta-analyse van alle onderzoeken bleek dat bij responders de mediane dosis ongeveer 6,0 µg/dag bedroeg en dat 75% van hen uitkwam met een dosis van 9,6 µg/dag of minder⁸. Ook de doseringen in het driejarige vervolgonderzoek met patiënten die aan eerdere onderzoeken hadden deelgenomen vielen binnen dit bereik¹⁸. Uit de stabiliteit van de dosis bij responders blijkt dat de toepassing van ziconotide niet tot tolerantie leidt. Het sterkere effect van de behandeling bij patiënten (verum en placebo) met een door een maligne aandoening veroorzaakte pijn in het 95-001 onderzoek lijkt vooral gevolg te zijn van hun kortere pijnhistorie⁸.

Door het ontbreken van uitkomsten van gecontroleerde onderzoeken is het ook op indirecte wijze niet mogelijk het effect van de behandeling met ziconotide te vergelijken met dat van intrathecally toegediend morfine^{3,7-9}. Uit de literatuur blijkt dat intrathecally toegediend morfine vaak (25-80%) onvoldoende effectief is en/of dat na verloop van tijd ook onacceptabele bijwerkingen ontstaan^{4,7,9}. Vooral op basis van de langjarige ervaring wordt morfine echter aanbevolen als middel van eerste keus^{7,8}.

Conclusie: bij patiënten bij wie een systemische of intrathecale behandeling met morfine en eventuele andere middelen onvoldoende effectief was of deze wegens bijwerkingen niet kon worden voortgezet, leidde de toepassing van intrathecally toegediend ziconotide tot een vermindering van de pijn. Bij patiënten die niet meer reageerden op de intrathecale behandeling met morfine en die werden behandeld met een doseringsschema dat vergelijkbaar was met het geregistreerde schema, was ziconotide echter minder sterk werkzaam dan bij patiënten die gedurende korte tijd met hogere doseringen waren behandeld. Op de langere termijn bleken patiënten die in de onderzoeken waarbij ziconotide in korte tijd hoog werd gedoseerd op de behandeling reageerden (95-001/ 96-002), echter met vergelijkbare, relatief lage doseringen te worden behandeld. Ziconotide is werkzaam bij zowel neuropathische als niet-neuropathische pijn. Het aantal patiënten met niet-neuropathische (maligne) pijn waarbij het effect met ziconotide is onderzocht, was echter relatief gering. Het is niet duidelijk of, en in welke mate het effect van ziconotide vergelijkbaar is met dat intrathecally toegediend morfine dat juist zeer veel wordt toegepast bij patiënten met chronische maligne pijn. Er zijn geen specifieke criteria op basis waarvan patiënten voor een behandeling met ziconotide kunnen worden geselecteerd. De werkzaamheid van ziconotide wordt in aanzienlijke mate beperkt door het optreden van bijwerkingen. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema komt het bij ongeveer 20% van de patiënten tot een duurzame vermindering van de pijn. Hierbij dient de behandeling te worden ondersteund met andere bij de bestrijding van (neuropathische) pijn toegepaste middelen. Er zijn nog maar in beperkte mate gegevens bekend over de effectiviteit op de lange termijn en over de toepassing in combinatie met andere middelen voor intrathecale toediening waaronder morfine. Het gebruik van ziconotide gaat niet gepaard met de ontwikkeling van tolerantie.

3.b. Ongunstige effecten

3.b.1. Bijwerkingen

In de onderzoeken waarbij ziconotide in korte tijd hoog werd gedoseerd bedroeg het directe uitvalpercentage als gevolg van bijwerkingen ongeveer 14%^{8,13,14}. In het 301 onderzoek waarin het titratieschema vergelijkbaar was met het geregistreerde doseringsschema, lag dit percentage rond de 12% in de interventiearm en 9% in de placeboarm^{8,15}. Wegens bijwerkingen liet een aanzienlijk aantal patiënten van vooral de 95-001 en 96-002 onderzoeken zich na de titratiefase echter niet verder behandelen^{8,13-16}. Andere patiënten trokken zich uit de onderzoeken terug wegens problemen met de intrathecale toediening^{8,13-18}. Van in totaal drie patiënten kon niet worden uitgesloten dat het overlijden een direct verband had met de toediening van ziconotide⁸.

De toediening van ziconotide gaat vooral gepaard met een veelheid van vooral met de blokkade van de zenuwgeleiding in het ruggemerg en hersenen samenhangende bijwerkingen waaronder diverse cognitieve en neuropsychiatrische verschijnselen^{4,8,10,15}. Cognitieve stoornissen doen zich vaak verscheidene weken na aanvang de behandeling voor, maar zijn doorgaans reversibel en verdwijnen één tot vier weken na het staken van de behandeling^{8,10,15-18}.

De in onderzoeken meest voorkomende bijwerkingen (> 10%) waren duizeligheid (42%), misselijkheid (30%), onwillekeurige bewegingen van de oogbollen (nystagmus; 23%), staat van verwarring (25%), afwijkende gang (16%), wazig zien (14%), algemene lichamszwakte (13%), geheugenstoornis (13%), hoofdpijn (12%), overgeven (11%) en slaperigheid (10%)¹⁰. De meeste bijwerkingen waren van voorbijgaande aard. De ernst van de meeste bijwerkingen was licht tot matig^{8,9,12-17}. Toediening van ziconotide leidt vaak (< 10%) tot een asymptomatische en voorbijgaande stijging van de creatinekinasespiegel. Heel soms kan de creatinekinasespiegel echter progressief stijgen en doen zich klinische verschijnselen als myopathie en rhabdomyolyse voor^{4,10}.

Bij patiënten die met ziconotide worden behandeld kunnen acute psychiatrische stoornissen, zoals hallucinaties, paranoïde reacties, vijandigheid, delirium, psychose en manische reacties, ontstaan^{8,10}. Bij sommige patiënten kan de toediening van ziconotide leiden tot het ontstaan van een ernstige allergische reactie¹⁰. Vooral bij het gebruik van een externe infusiepomp bestaat er een zeker risico op het ontstaan van meningitis⁸.

3.b.2. Overige effecten

De toepassing van ziconotide kan leiden tot een depressie of een reeds aanwezige depressie verergeren waardoor bij hiervoor vatbare patiënten een risico op zelfmoord kan ontstaan^{9,10}.

Overdosering leidt doorgaans tot het ontstaan of de verergering van de verschillende bijwerkingen maar veroorzaakt geen ademhalingsdepressie^{9,10}.

3.c.3. Bijwerkingen morfine

De meest voorkomende bijwerkingen van morfine zijn sufheid, verwardheid, obstipatie, misselijkheid en braken, ademhalingsdepressie, spierkramp, epileptische aanvallen en urineretentie¹¹. Bij de intrathecale toepassing is door de relatief lage dosering het risico op bijwerkingen lager dan bij de systemische toepassing van morfine (Wagemans et al. 1993²²; Farmacotherapeutisch Kompas).

Conclusie: de toepassing van ziconotide leidt vooral tot bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel waaronder diverse cognitieve en neuropsychiatrische verschijnselen. Duizeligheid, misselijkheid en verwardheid komen het meeste voor. Het ontstaan van deze bijwerkingen is sterk dosisafhankelijk en is vermoedelijk gerelateerd aan de aanwezigheid van N-type calcium kanalen op andere plaatsen in het centrale zenuwstelsel, zoals in de hippocampus waar hun activiteit geassocieerd is met leer- en geheugenfuncties en met langetermijnpotentiatie. Supraspinale neurologische bijwerkingen lijken vooral te kunnen ontstaan als hogere doseringen ziconotide worden toegepast en/of het middel snel wordt geïnfundeerd en het ziconotide vanuit het ruggemerg in deze gebieden terechtkomt. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema zijn de meeste bijwerkingen van lichte tot matige ernst. De toepassing van morfine leidt eveneens tot een groot aantal bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel. Daarnaast treedt vaak obstipatie op. Bij intrathecale toediening van morfine is het risico op bijwerkingen echter aanmerkelijk lager

dan bij de systemische toepassing. In tegenstelling tot morfine veroorzaakt ziconotide geen ademhalingsdepressie en leidt het gebruik niet tot braken.

3.c. Ervaring

Ten tijde van de registratie in 2005 was ziconotide gedurende 477 patiëntjaren toegepast. Eind 2009 waren meer dan 30.000 patiënten met ziconotide behandeld en was het aantal jaren opgelopen tot meer dan 15.000 (data registratiehouder). Daardoor is de met ziconotide voldoende ervaring opgedaan. Met intrathecaal toegediend morfine is ruime ervaring opgedaan (CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde [www.fk.cvz.nl]). .

Conclusie: de met ziconotide opgedane ervaring is voldoende.

3.d.1. Toepasbaarheid ziconotide

Een behandeling met ziconotide mag alleen worden uitgevoerd door artsen met ervaring in het intrathecaal toedienen van geneesmiddelen. Ziconotide is uitsluitend bestemd voor intrathecaal gebruik¹⁰.

Contra-indicaties: ziconotide mag niet tegelijkertijd met intrathecale chemotherapie worden toegepast (bij toepassing van systemische chemotherapie is voorzichtigheid geboden)¹⁰.

Specifieke groepen: de toediening ziconotide aan patiënten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen wegens een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid¹⁰.
Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met gestoorde lever- of nierfunctie¹⁰.

Ziconotide mag alleen bij zwangerschap of bij vrouwen met borstvoeding worden toegepast wanneer dat strikt noodzakelijk is¹⁰.

Interacties: specifiek onderzoek naar interacties is niet uitgevoerd. Het wordt niet waarschijnlijk geacht dat door de lage concentratie van ziconotide zich interacties voordoen met geneesmiddelen die een effect hebben op in het bloed aanwezige peptidasen/proteasen waardoor ziconotide in het bloed wordt afgebroken¹⁰.

Overige: de toevoeging van ziconotide aan een intrathecale behandeling met opioïden is in beginsel mogelijk maar vereist bijzondere aandacht in verband het toegenomen risico op het ontstaan van bijwerkingen¹⁰. Andersom is gebleken dat het toevoegen van intrathecaal morfine aan ziconotide minder vaak tot problemen leidt^{4,7,10}.

Als zich bij patiënten tekenen of symptomen van cognitieve stoornissen voordoen of wanneer neuropsychiatrische bijwerkingen tot ontwikkeling komen, dient, afhankelijk van mogelijke andere oorzaken dan het gebruik van ziconotide, de dosering van ziconotide te worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt¹⁰.

Bij patiënten bij wie zich een (tijdelijke) verlaging van het bewustzijn voordoet (al of niet in combinatie met een ademhalingsdepressie) dient de behandeling met ziconotide te worden gestaakt. Aanbevolen wordt deze patiënten niet nogmaals met ziconotide te behandelen¹⁰.

Wanneer de creatinekinasespiegel progressief stijgt (en zich mogelijk ook klinische verschijnselen als myopathie en rhabdomyolyse voordoen) dient de toediening van ziconotide mogelijk te worden gestaakt¹⁰.

Ziconotide wordt continue toegediend door middel van een infusiepomp. Bruikbaar zijn de implanteerbare Synchronomed-pomp of uitwendige CADD-Micro-pomp. Bij gebruik van een nieuwe of niet eerder voor toediening van ziconotide gebruikte Synchronomed-pomp dient de eerste cassette na 14 dagen te worden vervangen. Bij reeds eerder gebruikte pompen kan een met een ziconotideoplossing gevulde cassette gedurende 60 dagen worden gebruikt. De maximale gebruiksduur van een cassette voor de CADD-Micro-pomp bedraagt drie weken¹⁰.

Vanwege het risico op het ontstaan van meningitis en andere, potentieel levensbedreigende infecties dient toediening van ziconotide gedurende langere tijd bij voorkeur te geschieden met behulp van een implanteerbare infuus pomp. Een uitwendig kathetersysteem mag alleen worden gebruikt wanneer het niet mogelijk is een inwendig systeem implanteren¹⁰.

Bij gecombineerde toediening van morfine en ziconotide dient men bedacht te zijn op ontleding van ziconotide wanneer de oplossing zich in het reservoir van een implanteerbare infuuspomp bevindt. Dit verschijnsel is nog niet goed onderzocht¹¹.

3.d.2. Toepasbaarheid morfine

Een behandeling met morfine mag alleen worden uitgevoerd door artsen met ervaring in het intrathecaal toedienen van geneesmiddelen. Morfine kan ook systemisch worden toegepast¹¹.

- *Contra-indicaties*: morfine mag niet worden gebruikt bij een acute ademhalingsdepressie, astma bronchiale, chronisch obstructieve longziekten, overmatige aanwezigheid van bronchussecreet of cyanose. Morfine mag ook niet gebruikt worden door patiënten met een hersentrauma, verhoogde intracraniale druk, delirium tremens, coma, convulsieve aandoeningen, bij ileusverschijnselen, galkoliek, na galwegoperaties en na chirurgische anastomose. Morfine mag niet worden gebruikt door patiënten die overgevoelig zijn voor morfine. Indien een MAO-remmer gebruikt wordt of korter dan twee weken van de beoogde toediening van morfine gebruikt is, dan mag morfine niet toegediend worden¹¹.

- *Specifieke groepen*: het gebruik van morfine tijdens de zwangerschap en gedurende de lactatie wordt ontraden¹¹. Morfine kan ook bij kinderen worden toegepast (<18 jr)¹¹.

- *Interacties*: gelijktijdig gebruik van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen zoals anesthetica, antihistaminica, anxiolytica, hypnotica, sedativa, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel versterken met een verhoogde kans op ademhalingsdepressie en versterkte sedering. Er treedt een interactie op met beta-adrenerge receptor-blokkerende stoffen. Hierbij kan een versterkte remming van het centraal zenuwstelsel optreden alsmede toename van de werking en bijwerkingen van beta-adrenerge receptorblokkerende stoffen. Combinatie met fenothiazines kan tevens leiden tot aanzienlijke bloeddrukdaling. Bij gelijktijdige toediening van MAO-remmende stoffen kan er een sterke remming van het centraal zenuwstelsel optreden, ernstige hypotensie en ademhalingsstilstand, waarschijnlijk door verminderde afbraak van morfine, zie Contra-indicaties. Morfine kan het effect van anticoagulantia, zoals coumarinederivaten, versterken¹¹.

- *Overige*: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met shockverschijnselen of met een verminderde respiratoire reserve, zoals emfyseem, kyfoscoliose en ernstige obesitas. Dit geldt eveneens voor patiënten die lijden aan myasthenia gravis, cardiovasculaire aandoeningen, onbehandeld myxoedeem of toxische psychose. Opiïde analgetica kunnen de symptomen bij acute buikletsels maskeren; toepassing mag daarom alleen plaatsvinden nadat de diagnose gesteld is¹¹.

Conclusie: binnen het toepassingskader van ziconotide is het middel breed toepasbaar. Ziconotide mag niet worden toegepast in combinatie met intrathecale chemotherapie. In tegenstelling tot morfine kan ziconotide ook worden toegepast bij patiënten met ernstige aandoeningen aan de luchtwegen. De intrathecale toediening van een middel met een specifieke werking op het centrale zenuwstelsel vergt het nemen van specifieke voorzorgsmaatregelen, niet alleen met betrekking tot de toediening van het middel zelf, maar ook met betrekking tot het ontstaan van en omgaan met cognitieve stoornissen en neuropsychiatrische bijwerkingen. Morfine is eveneens breed toepasbaar en mag ook bij kinderen worden gebruikt. Door de werking op het zenuwstelsel vergt ook de toepassing van morfine specifieke voorzorgsmaatregelen. Ziconotide en morfine mogen daarom alleen worden toegepast door artsen met ervaring met het intrathecaal toedienen van geneesmiddelen in het kader van een goed gecoördineerd en geprotocolleerd thuiszorgprogramma.

3.e. Gebruiksgemak

Ziconotide en morfine worden met behulp van een infuuspomp continue intrathecaal toegediend. Wanneer dit middel wordt toegepast zijn patiënten voorgaand op dezelfde wijze al met één of meer andere middelen behandeld. Patiënten zijn daarom bij aanvang van de behandeling met ziconotide al met de toedieningswijze bekend.

3.f. Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten bij wie de intrathecale behandeling met morfine en eventuele andere middelen onvoldoende effectief geworden is of deze wegens bijwerkingen niet kan worden voortgezet, heeft de toepassing van ziconotide als enige beschikbare alternatieve behandelmogelijkheid een therapeutische meerwaarde.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a. Claim van de fabrikant

Bij de behandeling van ernstige chronische pijn dient ziconotide te worden toegepast wanneer de toepassing van morfine, al of niet in combinatie met andere middelen, niet meer mogelijk is. Ziconotide is werkzaam tegen alle soorten pijn en de behandeling leidt niet tot tolerantie. Er is potentiële synergie bij combinatie met andere analgetica. Inmiddels is met de toepassing van ziconotide redelijke ervaring opgedaan.

4b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de intrathecale behandeling van ernstige chronische pijn is morfine het middel van eerste keus. Morfine en ziconotide zijn de enige middelen die zijn geregistreerd voor intrathecale toediening bij de behandeling van ernstige chronische pijn. Bij patiënten bij wie de intrathecale behandeling met morfine en eventuele andere middelen onvoldoende effectief geworden is, of deze wegens bijwerkingen niet kan worden voortgezet, kan de toepassing van intrathecally toegediend ziconotide leiden tot een vermindering van zowel neuropathische als niet-neuropathische pijn. De werkzaamheid van ziconotide wordt in aanzienlijke mate beperkt door het optreden van bijwerkingen. Bij toepassing van het geregistreerde doseringsschema komt het bij ongeveer 20% van de patiënten tot een duurzame vermindering van de pijn. Er zijn geen specifieke criteria op basis waarvan deze patiënten vooraf kunnen worden geselecteerd. Er zijn nog maar in beperkte mate gegevens bekend over de toepassing in combinatie met morfine of andere middelen voor intrathecale toediening. Het gebruik van ziconotide gaat niet gepaard met de ontwikkeling van tolerantie. Binnen het gebruikskader van ziconotide is het middel breed toepasbaar. Ziconotide dient alleen te worden toegepast door artsen met ervaring met het intrathecally toedienen van geneesmiddelen in het kader van een goed gecoördineerd en geprotocolleerd thuiszorgprogramma.

5. Literatuur

1. NHG. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding/analgetica. Utrecht 2005 (www.nhg.artsennet.nl).
2. CBO/VIKC. Richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker (versie 1.1). Utrecht, 2008 (www.cbo.nl; www.oncoline.nl).
3. Schmidt A, Lötsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet* 2010; 375:1569-1577.
4. VIKC. Palliatieve zorg: Landelijke richtlijn pijn (versie 2.0). Utrecht 2008 (www.oncoline.nl).
5. CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas. Hoofdstuk 15 - Analgetica, antirheumatica en jichtmiddelen. Diemen 2010 (www.fk.cvz.nl).
6. Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncology* 2010; 11:484-489.
7. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2008; 10:300-328 (+ Kress)
8. Kress HG, Simpson KH, Marchettini P, et al. Intrathecal therapy ; what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Practice* 2009; 9:338-347.
9. EPAR ziconotide (Prialt®)(31-08-2006). EMA, London (www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm)
10. 1B-tekst ziconotide (Prialt®)(revi. 12-05-2010). EMA, London (www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm).
11. 1B-tekst morfine hydrochloride. CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm).
12. CHMP. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain (CPMP/EWP/252/03). EMA, London 2007 (www.ema.europa.eu/).
13. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer and AIDS. *JAMA* 2004; 291:63-70 (letters & author reply: *JAMA* 2004; 292:1681-1682).
14. 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.
15. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Sympt Man* 2006; 31:393-406.

16. Ellis DJ, Dissanayake S, McGuire D, et al. Continuous intrathecal infusion of ziconotide for treatment of chronic malignant and nonmalignant pain over 12 months: a prospective, open-label study. *Neuromodulation* 2008; 11:40-49.
17. Wallace MS, Rauck R, Fisher R, et al. Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. *Anesth Analg* 2008; 106:628-637.
18. Webster LR, Fisher R, Charapata S, Wallace MS. Long-term intrathecal ziconotide for chronic pain: an open-label study. *J Pain Sympt Man* 2009; 37:363-372.
19. Webster LR, Fakata KL, Charapata S, et al. Open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of morphine in patients receiving ziconotide for severe pain. *Pain Med* 2008; 9:282-290.
20. Wallace MS, Kosek PS, Staats PS, et al. Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med* 2008; 9:271-281.
21. Wallace MS, Rauck RL, Deer T. Ziconotide combination intrathecal therapy: rationale and evidence. *Clin J Pain* 2010; 26:635-644.
22. Wagemans MFM, Spoelder EM, Zuurmond WWA. De Lange JJ. Continue intrathecale pijnbestrijding bij terminale kankerpatiënten in de transmurale zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137:1553-1557.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 november 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 15 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>ziconotide</i>
prijs*	345 euro per 100 µg
kosten per 28 dagen	1380 euro

*Bron: Z-index. [november 2009]

Prijs per eenheid:

Ziconotide: 345 euro

CFH-advies

Ziconotide kan worden toegepast bij de behandeling van ernstige chronische pijn wanneer pijnbestrijding met spinaal toegediend morfine, zonodig in combinatie met een lokaal anestheticum als bupivacaïne en/of clonidine of andere middelen, onvoldoende resultaat oplevert of wegens bijwerkingen niet meer mogelijk is.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **ziconotide (Prialt®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 22 november 2010

22 november 2010

Agendapunt 8

8E. Ziconotide B (Prialt®;1B; als toegepast bij de intrathecale behandeling van ernstige, chronische pijn) CFH 76/2068

Inleiding

Het weesgeneesmiddel ziconotide is een selectieve antagonist van N(eutraal)-type voltage-afhankelijke calciumkanalen die zich vooral bevinden op de uiteinden van de primaire afferente zenuwen in de dorsale hoorn van het ruggemerg. Reversibele blokkade van deze calciumkanalen leidt tot onderbreking van de spinale signaaloverdracht op basis van een verminderde vrijzetting van pijngevoeligheid verhogende (pro-nociceptieve) neurotransmitters in het ruggemerg en de hersenen als gevolg waarvan in de hersenen de verwerking van pijnsignalen afneemt. Ziconotide is vergeleken met morfine. Dit zijn de enige middelen die zijn geregistreerd voor intrathecale behandeling van ernstige chronische pijn die worden ingezet wanneer een systemische behandeling met onder meer morfine niet (meer) werkzaam genoeg is, teveel bijwerkingen veroorzaakt of is gecontra-indiceerd. Aanbevolen wordt de intrathecale behandeling te starten met morfine en over te stappen op ziconotide bij falen van morfine. Als enige beschikbare alternatieve behandelmogelijkheid heeft ziconotide intrathecaal een therapeutische meerwaarde. De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1B.

Discussie

Ziconotide kan niet vergeleken worden met intrathecaal morfine omdat er geen klinische studies beschikbaar zijn.

De Commissie krijgt geen goed beeld van voor wie het middel bestemd is. Intrathecale toediening van morfine wordt in de praktijk waarschijnlijk weinig toegepast. Het secretariaat licht toe dat ziconotide het laatste middel is voor patiënten die niet uitkomen met de intrathecale toediening van morfine. Het is de laatste stap in het pijnschema.

Bij overige effecten wordt aangegeven dat het percentage zelfmoorden in het met ziconotide uitgevoerde onderzoek lager was dan onder dat van patiënten met chronische pijn die intrathecaal met opioïden worden behandeld. De Commissie doet de suggestie om deze zin uit het rapport te laten, omdat dit ook kan betekenen dat het om één patiënt minder gaat.

Het secretariaat zal nakijken of het middel alleen intrathecaal gegeven kan worden en niet spinaal en wat hiervan de reden is.

Het secretariaat kijkt na of de dosering klopt in tabel 2 bij de dagdosis opioïden bij aanvang in het onderzoek van Staats et al (5,4 gram).

CFH-rapport

Er was geen inhoudelijk commentaar op het CFH-rapport.

Besluit

Het FT-rapport wordt conform de gevoerde discussie aangepast.

De Commissie onderschrijft het oordeel dat ziconotide intrathecaal een therapeutische meerwaarde heeft.