

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 mars 2018

*Date d'examen par la Commission : 21 février 2018*

### *ziconotide*

#### **PRIALT 100 mcg/ml, solution pour perfusion**

1 flacon de 1 ml (CIP : 3400956972760)

#### **PRIALT 100 mcg/ml, solution pour perfusion**

1 flacon de 2 ml (CIP : 3400956972821)

#### **PRIALT 100 mcg/ml, solution pour perfusion**

1 flacon de 5 ml (CIP : 3400956972999)

Laboratoire EISAI SAS

|                        |                                                                                                                                                    |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | <b>N02BG08 (analgésique)</b>                                                                                                                       |
| Motif de l'examen      | <b>Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données</b>                                                                                           |
| Liste concernée        | <b>Collectivités</b>                                                                                                                               |
| Indications concernées | <b>Traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.<sup>1</sup></b> |

<sup>1</sup> Il s'agit d'une indication plus restreinte que celle de l'AMM, correspondant au périmètre recommandé pour l'inscription au remboursement par la Commission de la Transparence dans son avis du 14 mai 2008 (voir rubrique « 03 Indication thérapeutique »).

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SMR</b>                                   | <b>Faible</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ASMR</b>                                  | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données d'efficacité initiales issues de trois études comparant le ziconotide au placebo déjà analysées par la Commission,</li> <li>- l'absence de donnée permettant d'évaluer l'efficacité de PRIALT au-delà de 3 semaines de traitement dans un contexte de chronicité d'une douleur sévère et en échec de tous les autres antalgiques y compris la morphine administrée par voie intrathécale,</li> <li>- l'absence de donnée permettant de définir précisément les caractéristiques de la douleur (type et étiologies) en situations d'échec de tous les autres antalgiques pour lesquelles PRIALT pourrait apporter un bénéfice,</li> <li>- la survenue fréquente d'événements indésirables et notamment du risque infectieux et neuropsychiatrique,</li> <li>- le besoin médical persistant à disposer d'alternatives en situation de recours dans le traitement des douleurs chroniques sévères rebelles,</li> </ul> <p>la Commission considère que PRIALT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR V) dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.</p> |
| <b>ISP</b>                                   | <b>PRIALT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Compte tenu de l'efficacité du ziconotide, démontrée versus placebo à très court terme, et malgré l'absence de donnée d'efficacité disponibles au-delà de 3 semaines de traitement, le risque infectieux et neuropsychiatrique et la survenue de nombreux événements indésirables, la spécialité PRIALT, en monothérapie ou en association, reste une option thérapeutique de dernier recours dans le traitement des douleurs chroniques sévères et réfractaires aux autres traitements antalgiques, y compris à la morphine par voie intrathécale.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | <p>Date initiale : 21 février 2005 (procédure centralisée)</p> <p>Engagement dans le cadre de l'AMM : étude observationnelle PRIME</p> <p>Rectificatifs d'AMM (février 2008, janvier 2009, janvier et mars 2010, janvier, juillet et août 2011, septembre et novembre 2011 concernant notamment les rubriques « 4.1 Indications thérapeutiques », « 4.2 Posologie et mode d'administration », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement », « 4.8 Effets indésirables » (voir Annexe)</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Médicament orphelin</p> <p>Médicament soumis à réserve hospitalière et à prescription médicale restreinte.</p> <p>Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Classification ATC                                               | <p>2015</p> <p>N système nerveux</p> <p>N02 analgésique</p> <p>N02B autres analgésiques et antipyrétiques</p> <p>N02BG autres analgésiques et antipyrétiques</p> <p>N02BG08 ziconotide</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 02 CONTEXTE

Il s'agit du nouvel examen de la spécialité PRIALT à base de ziconotide, suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription PRIME (Patient Registry of Intrathecal pain Management In Europe), dans l'indication du traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.

Cette indication correspond au périmètre de prise en charge de PRIALT qui est plus restreint que l'indication de l'AMM (voir rubrique « 03. Indication thérapeutique » de cet avis), et qui a été recommandé lors de l'évaluation de la demande d'inscription de la spécialité par la Commission de la Transparence.

En effet, dans son avis du 14 mai 2008 relatif à l'inscription de PRIALT, la Commission a considéré que :

- le service médical rendu de PRIALT était important dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale,
- l'amélioration du service médical rendu était mineure (IV).

La Commission avait, de plus, souhaité être destinataire des résultats de l'étude PRIME dont l'objectif était de « recueillir des données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du ziconotide en administration intrathécale au long cours, chez des patients présentant des douleurs intenses chroniques cancéreuses ou non. »

Il était de plus précisé pour cette étude : « L'analyse de l'évolution de l'état des patients sera effectuée en fonction de l'étiologie (cancéreuse ou non), du mécanisme (neuropathique ou non) et de l'intensité de la douleur (score EVA initial supérieur ou inférieur à 50 mm). Ce registre permettra d'obtenir des données d'utilisation du ziconotide, notamment pour ce qui concerne le schéma posologique optimal et le délai d'apparition d'une accoutumance éventuelle. L'utilisation du

ziconotide en association avec la morphine ou le baclofène, ou d'autres médicaments, la qualité de vie et les effets indésirables observés seront également analysés. »

La mise en place de cette étude observationnelle répondait par ailleurs à une demande de l'EMA qui avait octroyé une AMM centralisée sous circonstances exceptionnelles pour PRIALT en raison du faible nombre de données disponibles, compte tenu de la rareté de l'indication. Ces circonstances exceptionnelles ont été levées le 17 janvier 2014.

Pour rappel, le ziconotide est un antagoniste des canaux calciques de type N (ACCN), exclusivement destiné à l'usage intrarachidien et doit être administré en perfusion continue.

Le RCP précise que PRIALT peut être administré avec la pompe implantable Synchromed et la pompe externe micro-CADD. La pompe implantable programmable à débit variable SYNCHROMED II (Medtronic) est inscrite sur la liste des produits et prestations remboursables suite à une première évaluation par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) en 2008. Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 28 janvier 2014, la CNEDIMTS a estimé que le service rendu restait suffisant et que l'amélioration du service rendu restait importante (ASR II) « chez les patients avec des douleurs chroniques réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique »<sup>2</sup>.

## 03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

---

L'indication de l'AMM de PRIALT est la suivante :

« Le ziconotide est indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne. »

Toutefois, le présent avis concerne l'examen de l'indication recommandée pour l'inscription par la Commission de la Transparence dans son avis du 14 mai 2008, qui est restreinte au **traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.**

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.

### **Posologie**

*Adultes (y compris sujets âgés ≥65 ans)*

Le traitement par ziconotide doit être instauré à la dose de 2,4 µg/jour et peut ensuite être adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'événements indésirables. La dose doit être augmentée par paliers ≤ 2,4 µg/jour, jusqu'à une dose maximale de 21,6 µg/jour. L'intervalle minimal entre l'augmentation des doses est de 24 heures ; pour des raisons de sécurité, l'intervalle recommandé est d'au moins 48 heures. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans recommandation de palier (avec possibilité d'arrêter la perfusion) afin de contrôler les effets indésirables. Environ 75 % des patients répondant de façon satisfaisante au traitement nécessitent une posologie ≤ 9,6 µg/jour.

Le ziconotide doit être administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. Le risque de méningite secondaire étant plus élevé lors de l'utilisation prolongée d'un cathéter sous-arachnoïdien avec système de perfusion

---

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé du 28 janvier 2014. Renouvellement d'inscription de la pompe implantable SYNCHROMED II.

externe, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration de ziconotide pendant des périodes prolongées. Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté.

Lorsque les doses nécessaires de ziconotide sont faibles, par exemple au début de l'adaptation posologique, le ziconotide doit être dilué, avant son utilisation, dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), sans agent de conservation (voir rubrique 6.6 du RCP).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du ziconotide chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### **Mode d'administration**

Voie intrathécale.

Le ziconotide doit être administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. Etant donné que le risque de méningite secondaire est plus élevé lors de l'utilisation prolongée d'un cathéter sous-arachnoïdien avec système de perfusion externe, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration de ziconotide pendant des périodes prolongées (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté. Lorsque de faibles doses de ziconotide sont nécessaires, par exemple lors de l'adaptation posologique initiale, le ziconotide doit être dilué avant son utilisation dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), sans agent de conservation (Cf. Précautions particulières d'élimination). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, Cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation. »

## **05 RAPPEL DE L'EVALUATION PRÉCÉDENTE**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis</b>                        | 14 mai 2008<br>Inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Indication</b>                            | Traitement des douleurs chroniques intenses, chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>SMR</b>                                   | Le service médical rendu est important dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ASMR</b>                                  | Compte tenu du nombre limité d'alternatives thérapeutiques disponibles et des données d'efficacité issues des trois études versus placebo, la Commission de la transparence considère que PRIALT apporte chez les patients réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale, une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans le traitement de douleurs chroniques intenses cancéreuses ou non cancéreuses. |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | Le traitement par PRIALT s'adresse à un nombre limité de patients souffrant de douleurs chroniques intenses d'origine diverse (cancéreuse, liée au SIDA, neuropathique) réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale. Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie                                                               |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | intrarachidienne.<br>Au vu de la faible quantité d'effet observée dans l'étude 301, PRIALT n'est pas recommandée dans le traitement des douleurs après chirurgie du rachis, sauf en cas d'échec ou contre-indication à toute autre intervention.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Etudes demandées</b> | La Commission de la transparence souhaite être destinataire des résultats du registre patient PRIME dont l'objectif est de « recueillir des données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du ziconotide en administration intrathécale au long cours, chez des patients présentant des douleurs intenses chroniques cancéreuses ou non. L'analyse de l'évolution de l'état des patients sera effectuée en fonction de l'étiologie (cancéreuse ou non), du mécanisme (neuropathique ou non) et de l'intensité de la douleur (score EVA initial supérieur ou inférieur à 50 mm). Ce registre permettra d'obtenir des données d'utilisation du ziconotide, notamment pour ce qui concerne le schéma posologique optimal et le délai d'apparition d'une accoutumance éventuelle. L'utilisation du ziconotide en association avec la morphine ou le baclofène, ou d'autres médicaments, la qualité de vie et les effets indésirables observés seront également analysés. » |

## 06 BESOIN MEDICAL

Le traitement des douleurs chroniques intenses fait appel aux opioïdes forts (antalgiques de palier 3 dans le cadre des douleurs cancéreuses) et à des analgésiques non opiacés dans le cadre des douleurs neuropathiques<sup>3,4,5,6,7,8,9</sup>.

La morphine par voie orale est administrée en première intention. En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, ou en cas d'échec de la morphine par voie orale, il est recommandé d'effectuer un changement d'opioïde (rotation des opioïdes) ou de modifier la voie d'administration (voie injectable ou transdermique).

En dernier recours, des traitements antalgiques plus spécifiques peuvent être proposés, incluant la neurostimulation<sup>10</sup>.

En cas d'échec de la neurostimulation, l'administration par voie intrathécale peut être envisagée. Les patients susceptibles d'être traités par cette voie sont donc ceux pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne s'est révélée efficace. En effet, celle-ci doit rester exceptionnelle au regard des risques infectieux et complications locales à laquelle elle expose.

Selon les recommandations de la SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation) et de la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) de 2013, il sera administré en intrathécal en première intention de la morphine, et en cas d'échec, du ziconotide, notamment si la composante neuropathique est prédominante<sup>11</sup>.

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations. Décembre 2008.

<sup>4</sup> Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer : Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.

<sup>5</sup> Perrot S., Quéréux P. Antalgiques. In: Bouvenot G, Caulin C. Guide du bon usage du médicament. 2<sup>e</sup> ed. Médecine Sciences Publications, Paris, 2012, pp. 585-607

<sup>6</sup> Mise au point AFSSAPS – Prise en charge des douleurs modérées à intenses – 2010/2011

<sup>7</sup> Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. AFSSAPS. 2004

<sup>8</sup> Martinez V et al. Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11: 3-21.

<sup>9</sup> Martinez V, Lantéri-Minet M. Traitements pharmacologiques actuels, recommandations et perspectives des douleurs neuropathiques. Douleur analg 2010; 23 : 93-98

<sup>10</sup> Camberlin C, San Miguel L, Smit Y, Post P, Gerkens S, et al. Neuromodulation pour la prise en charge de la douleur chronique : systèmes implantés de neurostimulation médullaire et pompes intrathécales analgésiques - Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2012. KCE Reports 189Bs. D/2012/10.273/78.

<sup>11</sup> SFAR; Recommandations formalisées d'experts; Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique ; mars 2013. <http://www.sfar.org/article/1006/techniques-analgésiques-locoregionales-et-douleur-chronique-rfe-2013>

Il persiste un besoin à disposer d'alternatives en situation de recours, après échec d'un traitement morphinique par voie intrathécale. Le besoin reste donc partiellement couvert dans cette indication.

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 07.1 Médicaments

Le traitement par PRIALT est un traitement de dernier recours. Il s'adresse à un nombre limité de patients souffrant de douleurs chroniques intenses d'origines diverses (cancéreuses, liées au SIDA, neuropathiques) réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale. Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent dans cette indication.

### 07.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.**

## 08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a déposé les résultats finaux de l'étude PRIME (Patient Registry of Intrathecal pain Management in Europe), résultats attendus par la Commission comme mentionné dans son avis du 14 mai 2018.

Le laboratoire a, de plus, fourni des données issues d'une revue de la littérature.

Les données d'efficacité et de tolérance déjà évaluées par la Commission à l'occasion de la demande d'inscription sont rappelées.

### 08.1 Données d'efficacité : rappel des données déjà évaluées par la Commission (avis d'inscription du 14 mai 2008)

Lors de la demande d'inscription de PRIALT, la Commission a évalué l'efficacité analgésique intrathécale du ziconotide à partir de trois études comparatives versus placebo qui ont inclus un total de 589 patients ayant des douleurs chroniques intenses (EVA moyen > 75 mm), réfractaires aux autres traitements antalgiques :

- deux études (95-001 et 96-002) ont évalué l'efficacité du ziconotide à court terme (5-6 jours) dans la douleur cancéreuse et non cancéreuse<sup>12,13</sup> ;
- la troisième étude (301) a évalué l'efficacité du ziconotide à 3 semaines et a inclus des patients ayant des douleurs neuropathiques dans la majorité des cas (70 %) et ayant subi une intervention sur le rachis.

---

<sup>12</sup> Staats P. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. JAMA 2003; 291 : 63-70.

<sup>13</sup> Wallace MS, Charapata SG, Fisher R et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain : a randomised double blind placebo controlled clinical trial. Neuromodulation 2006 9.75.

Le pourcentage de patients ayant préalablement été traités par de la morphine par voie intrathécale était variable : 32 et 58 % dans les deux premières études et 90 % dans la troisième étude.

Dans les deux études à court terme, où la posologie initiale de ziconotide était plus importante et la titration plus rapide que celles recommandées par l'AMM, une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur du ziconotide par rapport au placebo en termes d'évolution du score EVA moyen à court terme :

- dans l'étude 95-001, la réduction du score EVA a été de 51,4 % sous ziconotide (74,1 mm à l'inclusion et 35,7 mm à 5-6 jours) versus 18,1 % sous placebo (77,9 mm à l'inclusion et 61 mm à 5-6 jours) ( $p=0,0003$ ) ;
- dans l'étude 96-002, la réduction de ce score a été de 31,2 % sous ziconotide (80,1 mm à l'inclusion et 54,4 mm à 5-6 jours) versus 6 % sous placebo (76,9 mm à l'inclusion et 71,9 mm à 5-6 jours) ( $p \leq 0,001$ ).

Dans l'étude 301, la posologie initiale de ziconotide a été plus faible et l'intervalle de titration plus long (conformément à l'AMM). Une différence statistiquement significative ( $p=0,036$ ) a été mise en évidence en termes d'évolution du score EVA moyen, mais cette différence a été jugée très faible par rapport au placebo (7 mm).

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

« La Commission de la transparence regrette l'absence d'étude contrôlée de durée supérieure à 3 semaines ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ziconotide, dans la mesure où cette substance est indiquée dans le traitement de douleurs chroniques. Par ailleurs, en l'absence d'études ayant comparé le ziconotide à un comparateur actif, il est difficile de le situer par rapport aux autres antalgiques notamment la morphine intrathécale. La Commission de la transparence souhaite être destinataire des résultats du registre patient PRIME [...] »

## 08.2 Données d'utilisation

### 8.2.1 Etude PRIME

L'étude PRIME est une étude observationnelle ouverte, multicentrique dont l'objectif était de suivre au long cours la sécurité d'emploi, l'efficacité, et la qualité de vie des patients débutant un traitement intrathécal par ziconotide ou un autre médicament pour la prise en charge de douleurs chroniques sévères d'étiologies diverses.

#### 8.2.1.1 Méthodes

Les méthodes de l'étude PRIME sont décrites dans le tableau 1.

**Tableau 1. Méthodes de l'étude PRIME.**

|                                        | Etude PRIME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dates et lieux</b>                  | 35 centres européens avec expérience dans l'administration d'analgésie intrathécale, dont 9 centres en France.<br>Du 10 avril 2008 au 31 juillet 2012                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Principaux critères d'inclusion</b> | - Patient âgé de 18 ans ou plus pris en charge dans l'un des centres investigateurs pour douleur chronique sévère<br>- Indication d'analgésie intrathécale :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Instaurée à l'inclusion,</li> <li>- Ou changement de traitement analgésique intrathécal en raison d'une inefficacité du traitement antérieur</li> <li>- Ou patients déjà traités par ziconotide.</li> </ul> |
| <b>Critère de jugement principal</b>   | Score de douleur composite calculé à partir du score EVA de douleur minimale et du score EVA de douleur habituelle au cours des deux dernières semaines précédant chaque visite (tous les 4 mois)                                                                                                                                                                                                                    |

| Etude PRIME                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Autres principaux critères d'évaluation</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution du score à l'échelle Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) évaluant 2 dimensions : intensité de la douleur (4 items) et l'impact sur les activités de la vie quotidienne (7 items)</li> <li>- Evolution du score EQ-5D : cette échelle explore 5 dimensions de la qualité de vie : mobilité, soins personnels, activités usuelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression.</li> <li>- Evolution du score POMS-SF (Profile of Mood-Short Form) : cet autoquestionnaire comprends 37 items et évalue 6 dimensions de l'humeur : tension-anxiété, dépression-rejet, colère-agressivité, vitalité-activité, fatigue-inertie et trouble-confusion.</li> </ul> |
| <b>Déroulement de l'étude</b>                  | Les centres investigateurs étaient encouragés à d'abord inclure les patients déjà traités par ziconotide puis ceux débutant un traitement ou changeant de traitement IT pour douleurs chroniques réfractaires. L'inclusion devait se poursuivre jusqu'à ce que 150 patients au total aient reçu du ziconotide. Les patients restaient dans le registre jusqu'à sa clôture programmée (12 mois après l'inclusion du dernier patient), tant qu'ils bénéficiaient d'un traitement intrathécal.                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Nombre de sujets nécessaires</b>            | Selon le protocole, le nombre de patients inclus à partir de 30 à 45 sites en Europe, pouvait s'élever jusqu'à 450. Jusqu'à 150 patients devaient être traités par ziconotide (instauration ou poursuite de traitement) et environ 300 traités par d'autres médicaments IT (instauration ou changement de traitement).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Analyse statistique</b>                     | <p>Analyse statistique descriptive.</p> <p>La population en Intention de Traiter (ITT) incluait tous les patients qui avaient reçu au moins une dose de traitement intrathécal.</p> <p>Les analyses ont été réalisées par groupe de traitement dont ziconotide en monothérapie, ziconotide en association, autre antalgique intrathécal en monothérapie ou en association. En cas de changement de traitement, les données étaient affectées au nouveau groupe de traitement à compter de la visite où le nouveau traitement était prescrit (amendement au protocole).</p> <p>Analyses post hoc du critère principal pour les sous-groupes suivants : diagnostic de cancer, mécanisme de la douleur</p>           |

### 8.2.1.2 Résultats

L'étude PRIME a inclus 219 patients dont environ 41 % étaient des femmes. L'âge médian des patients était de 55 ans (min-max : 20 à 87 ans) et l'IMC médian de 25,4 kg/m<sup>2</sup> (min-max : 12,5-43,6).

#### ► Caractéristiques de la douleur et de la prise en charge selon le traitement administré

##### Patients traités par ziconotide à l'inclusion et en cours d'étude

Parmi les 219 patients inclus, 149 patients étaient traités par ziconotide à l'inclusion : 77 patients avec du ziconotide en monothérapie et 72 patients avec une association à un autre antalgique intrathécal.

Plus de 75 % des patients traités par ziconotide (n=114 sur 149) étaient déjà traités par un antalgique intrathécal avant l'inclusion, le plus fréquemment du ziconotide (n=93).

Parmi les 72 patients traités par ziconotide en association, les associations les plus fréquentes étaient : ziconotide/clonidine/morphine/ropivacaine (n=24), ziconotide/morphine (n=18), ziconotide/morphine/ropivacaine (n=11).

Près de la moitié des patients traités par ziconotide seul à l'inclusion avaient une douleur de type mixte (n=37 sur 77) et environ 42 % avaient une douleur uniquement neuropathique (n=32 sur 77). Près des deux-tiers des patients traités par du ziconotide en association (n=46 sur 72) avaient une douleur à composante mixte.

En termes de diagnostic associé à la douleur, la chirurgie du rachis était plus fréquemment rapportée chez les patients traités par ziconotide en monothérapie (n=31 sur 77). Le cancer était le diagnostic associé le plus fréquent dans le groupe traité par ziconotide en association (n=33 sur 72).

Au cours de l'étude, le traitement antalgique intrathécal a été modifié pour 42 % des patients sous ziconotide en monothérapie (n=33 sur 77) de la façon suivante : ajout d'un autre traitement antalgique intrathécal au ziconotide pour 36 % (n=28) et changement pour un autre antalgique que le ziconotide en monothérapie ou en association pour 7 % (n=5).

Le traitement a été modifié pour 25 % des patients traités par ziconotide en association (n=18 sur 72) avec un retour à la monothérapie par ziconotide pour 5 patients et un passage à une association d'autres antalgiques pour 8 patients.

Au total, 163 patients sur les 219 inclus ont reçu du ziconotide seul ou en association au cours de l'étude.

La dose quotidienne médiane de ziconotide à laquelle les patients ont été exposés a été de 5,4 µg/jour en cas d'utilisation seule de ziconotide et de 2,9 µg/jour en cas d'utilisation du ziconotide en association.

La durée d'exposition médiane a été de 367 jours chez les patients ayant reçu du ziconotide seul et de 211 jours chez les patients ayant reçu du ziconotide en association à un ou d'autres antalgiques intrathécaux (193 jours en médiane chez les patients traités par ziconotide/morphine).

### **Patients traités par antalgiques intrathécaux différents du ziconotide à l'inclusion et en cours d'étude**

Soixante-dix patients (70/219) étaient traités à l'inclusion par des antalgiques administrés en voie intrathécale différents du ziconotide : 30 étaient traités par monothérapie (morphine/hydromorphone majoritairement) et 40 par une association d'un ou plusieurs antalgiques (association le plus fréquemment de bupivacaïne avec morphine ou hydromorphone et un 3<sup>ème</sup> voire 4<sup>ème</sup> antalgique).

Près de 25 % étaient déjà traités avec au moins un antalgique par voie intrathécale avant l'inclusion dans l'étude.

Plus des deux-tiers des patients traités avaient une douleur de type mixte (n=47 sur 70). La douleur était associée à une chirurgie du rachis pour 21 patients (30 %) et à un cancer pour 18 patients (26 %).

Au cours de l'étude, le traitement a été modifié pour 69 % des patients traités par un autre antalgique que le ziconotide en monothérapie (n=19 sur 30) avec ajout du ziconotide pour 7/19 patients.

Le traitement a été modifié pour 13 patients sur les 40 traités par une association d'antalgiques avec changement pour du ziconotide en association pour 4 d'entre eux.

La durée d'exposition médiane a été comprise entre 224 et 250 jours.

### **Traitements antalgiques antérieurs**

Les traitements antalgiques reçus antérieurement pour l'ensemble des 219 patients étaient le plus fréquemment des opiacés per os (93 %), des antidépresseurs (70 %), des anticonvulsivants (69 %), de la morphine/hydromorphone par voie intrathécale (58 %) et des opiacés par voie transdermique (52 %). Des pourcentages similaires sont retrouvés pour les patients traités à l'inclusion par ziconotide (seul et en association).

Chez les patients atteints de cancer (n=56 sur 219), une analyse de l'escalade du traitement antalgique a été réalisée et montrant que le recours à la voie intraveineuse ou intrathécale était le plus souvent rapporté en 3<sup>ème</sup> ligne ou au-delà (95 %) dans cette étude.

### **► Critère de jugement principal**

Les résultats sur le critère de jugement principal à savoir l'évolution du score de douleur composite, de nature descriptive, sont présentés dans le tableau 2.

Compte tenu du nombre de données manquantes important, les résultats au-delà du 12<sup>ème</sup> mois ne sont pas décrits. Ces données manquantes inhérentes à un arrêt du traitement ainsi que les changements de traitement en cours d'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité propre au ziconotide.

Les analyses *post hoc* effectuées dans le sous-groupe des patients atteints de cancer ou selon le mécanisme de douleur ne sont pas décrites compte tenu des limites précédemment évoquées et des faibles effectifs.

**Tableau 2. Evolution du score de douleur composite dans la population ITT du registre PRISME (LOCF)**

| Critère de jugement principal           | Groupes de traitement            |                                     |                              |                                           |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
|                                         | Ziconotide monothérapie<br>N=83* | Ziconotide en association<br>N=114* | Autre antalgique IT<br>N=67* | Association d'autres antalgiques<br>N=71* |
| <b>Score de douleur composite (EVA)</b> |                                  |                                     |                              |                                           |
| Inclusion                               |                                  |                                     |                              |                                           |
| n                                       | 61                               | 49                                  | 28                           | 36                                        |
| Médiane (min-max)                       | 55 (4-100)                       | 45 (4-81)                           | 48 (0-84)                    | 60 (7-100)                                |
| A 4 mois                                |                                  |                                     |                              |                                           |
| n                                       | 32                               | 36                                  | 19                           | 28                                        |
| Médiane (min-max)                       | 50 (10-91)                       | 34 (2-93)                           | 40 (0-91)                    | 40 (10-75)                                |
| A 12 mois                               |                                  |                                     |                              |                                           |
| n                                       | 26                               | 19                                  | 17                           | 18                                        |
| Médiane (min-max)                       | 44 (4-90)                        | 50 (6-75)                           | 53 (8-88)                    | 53 (10-78)                                |

\* le nombre global de patients dans chaque groupe comprend les patients à l'inclusion ainsi que les patients ayant rejoint le groupe en cours d'étude suite à un changement de traitement constaté lors de la visite d'évaluation

### ► Autres critères d'évaluation

Les scores médians de sévérité de douleur et d'impact de celle-ci sur les activités quotidiennes de l'échelle BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form), étaient compris entre 5 et 7 sur un score maximal de 10 selon les groupes de traitement à l'inclusion. L'évaluation de ces scores à 12 mois suggère une absence de variation.

Les variations des scores médians à l'échelle EQ-5D et POMS-SF ne sont pas présentées compte tenu d'un nombre important de données manquantes au cours du suivi (près de 60 % à 4 mois).

## 8.2.2 Revue de la littérature

Les cinq publications suivantes identifiées sur une période comprise entre 2011 et 2014 ont été déposées par le laboratoire :

- l'étude de Dupoiron *et al.* publiée en 2012 est une étude observationnelle prospective française ayant inclus 77 patients avec pour objectif de déterminer si l'instauration d'un traitement par ziconotide, à une posologie plus faible (1 µg/ jour) et une titration (0,25 à 0,5 µg/ jour) plus lente que celles de l'AMM, permettait de réduire l'incidence des principaux effets indésirables dans le cadre du traitement de ces douleurs<sup>14</sup>.
- l'étude d'Alicino *et al.* publiée en 2012 est une étude observationnelle monocentrique italienne prospective ayant inclus 20 patients avec pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'association ziconotide/morphine administrés par voie intrathécale pour le traitement de douleurs cancéreuses réfractaires à de hautes doses d'opioïdes<sup>15</sup>.
- l'étude de Raffaelli *et al.* publiée en 2011 est une étude observationnelle rétrospective italienne ayant inclus 104 patients ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse ou non, réfractaires à d'autres traitements antalgiques systémiques ou IT ; les méthodes d'administration du ziconotide et de recueil des données n'étaient pas standardisées entre centres. De plus, la dose de ziconotide à l'instauration était inférieure à celle de l'AMM (1,4 µg/jour contre 2,4 µg/jour)<sup>16</sup>.
- l'étude de Dupoiron *et al.* de 2014 avait pour objectif d'évaluer la stabilité du ziconotide seul à des concentrations plus faibles que celles de l'AMM ou associé à d'autres analgésiques dans des pompes intrathécales à 37°C ainsi que dans des seringues à 5°C<sup>17</sup>.
- une série de cas publiée par Poli *et al.* en 2011<sup>18</sup>.

<sup>14</sup> Dupoiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, et al. Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain Physician* 2012;15:395-403.

<sup>15</sup> Alicino I, Giglio M, Manca F et al. Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: A rapidly acting and effective choice. *Pain* 2012;153:245-9.

<sup>16</sup> Raffaelli W, Sarti D, Demartini L et al. Italian registry on long term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician* 2011;14:15-24.

<sup>17</sup> Dupoiron D, Richard H, Chabert-Desnot V et al. In Vitro Stability of Low Concentration Ziconotide Alone or in Admixtures in Intrathecal Pumps. *Neuromodulation* 2014;17:472-82.

Plusieurs limites méthodologiques sont identifiées pour chacune de ces études (études non comparatives, en ouvert, peu transposables, de faibles effectifs ou encore non conduites dans les conditions de l'AMM) et impactent la pertinence des résultats. Ainsi ceux-ci ne sont pas présentés.

Le laboratoire a de plus déposé une publication de *Webster et al.* publiée en 2009 qui décrit les résultats d'une étude de suivi ouverte ayant inclus 78 patients traités par ziconotide pour des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse ou non<sup>19</sup>. Les patients inclus étaient issus de deux études cliniques en ouvert, elles-mêmes ayant inclus un total de 799 patients. Outre le caractère ouvert, la méthodologie de cette étude implique l'inclusion de patients déjà tolérants et non représentatifs des patients traités par PRIALT. Ainsi les résultats de cette étude ne sont pas décrits.

Par ailleurs, une cohorte de méthodologie similaire à l'étude PRIME a été concomitamment conduite aux Etats-Unis (étude PRIZM). Cette étude a inclus 93 patients dont 51 (55 %) étaient traités par ziconotide initialement. Selon l'analyse intermédiaire des résultats disponibles au 10 juillet 2015, 50 % de données manquantes sont rapportées à 6 mois et rendent les résultats sur l'utilisation du ziconotide à moyen et long terme difficilement exploitables<sup>20</sup>.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission (avis d'inscription du 14 mai 2008)

Les données de tolérance issues des trois études comparatives versus placebo déposées lors de la demande d'inscription et prises en compte par la Commission étaient les suivantes :

« Dans les études cliniques, 88 % des patients ont eu des effets indésirables. Un cas grave d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et deux cas de rhabdomyolyse considérés comme graves ont été rapportés. L'imputabilité du ziconotide a été retenue dans 3 décès : deux cas de pneumopathie d'inhalation et un cas de suicide. Quarante-deux cas de méningite ont été rapportés (40 sous ziconotide et 2 sous placebo). Dans la majorité des cas (38), le ziconotide avait été administré par une pompe externe et dans deux cas seulement, par un système implanté. L'utilisation de système implantable semble diminuer l'incidence des cas de méningite. »

### 8.3.2 Données issues de l'étude PRIME

Pour rappel, du fait des changements de traitement en cours d'étude, 163 patients ont été exposés au ziconotide dont 114 l'ont reçu en association à un autre traitement antalgique intrathécal.

Au total, 197 patients sur 219 (90 %) ont rapporté au moins un événement indésirable. La survenue des événements indésirables était de 88 % chez les patients traités par ziconotide et de 77 % chez les patients traités par des antalgiques autres que le ziconotide.

L'incidence de survenue d'événements indésirables reliés au traitement était de 64 % chez les patients traités par ziconotide et de 45 % chez les patients traités par d'autres médicaments. Il s'agissait principalement de vertiges et nausées.

Plus de la moitié des patients ont rapporté des événements indésirables graves. Les événements indésirables ont conduit au décès chez 22 % des patients dont 4 % appartenaient initialement au groupe ziconotide en monothérapie et 11 % au groupe ziconotide en association. Chez un patient

---

18 Poli P, Ciaramella A. Psychiatric Predisposition to Autonomic and Abnormal Perception Side Effects of Ziconotide: A Case Series Study. *Neuromodulation* 2011;14:219-24.

19 Webster L, Fisher R, Charapata S, Wallace M. Long term intrathecal ziconotide for chronic pain: an open label study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009;37:363-72.

20 Deer T, Rauck RL, Kim P et al. Effectiveness and Safety of Intrathecal Ziconotide: Interim Analysis of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management (PRIZM). *Pain Pract* 2018;18:230-238.

du groupe ziconotide en association, décédé à la suite d'un événement indésirable, ce dernier a été considéré comme probablement relié au traitement (état confusionnel sévère). Onze patients traités par un seul antalgique intrathécal (ziconotide ou autre) ont arrêté leur traitement suite à un événement indésirable relié au traitement. Un cas de méningite a été rapporté dans le groupe ziconotide en monothérapie et dans chacun des groupes traités par d'autres antalgiques.

Les données de CPK n'étaient disponibles que pour un faible nombre de patients. Des valeurs de CPK, identifiées comme cliniquement significatives par les médecins, ont été relevées chez 10 patients dont 6 dans le groupe ziconotide seul.

### 8.3.3 Données issues des PSUR et du RCP

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues du PSUR daté du 27 février 2015, couvrant la période du 29 décembre 2013 au 28 décembre 2014. L'exposition mondiale au ziconotide a été rapportée à 3000 patients-années dont 119 patients-années pour la France.

Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 14 mai 2008), le RCP a été modifié. La rubrique « 4.8 Effets indésirables » a notamment été actualisée.

Les effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) identifiés dans les études cliniques ont été les suivants : état confusionnel, sensations vertigineuses, nystagmus, troubles mnésiques, céphalées, somnolence, flou visuel, nausées, vomissements, anomalies de la démarche, asthénie.

Par ailleurs, le RCP recommande une vigilance particulière quant aux risques de méningite infectieuse, de survenues de troubles cognitifs ou neuropsychiatriques, et d'élévation des CPK accompagnée de signes cliniques.

Le tableau comparatif des modifications du RCP est disponible en annexe de ce document.

## 08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a déposé les résultats finaux de l'étude européenne PRIME, suite à la demande de la Commission dans son avis d'inscription du 14 mai 2008.

L'étude PRIME est une étude observationnelle ouverte ayant inclus 219 patients. Parmi les 219 patients inclus, 149 patients étaient traités par ziconotide à l'inclusion : 77 patients avec du ziconotide en monothérapie et 72 patients avec une association à un autre antalgique intrathécal. Les 70 patients restants étaient traités par d'autres antalgiques administrés par voie intrathécale.

Plus de 75 % des patients traités par ziconotide étaient déjà traités par un antalgique intrathécal avant l'inclusion, le plus fréquemment du ziconotide. Parmi les patients traités par ziconotide en association, la morphine était le principal antalgique intrathécal associé.

Près de la moitié des patients traités par ziconotide seul à l'inclusion avaient une douleur de type mixte et environ 42 % avaient une douleur purement neuropathique. L'association de ziconotide à un autre antalgique intrathécal à l'inclusion était le plus fréquemment utilisée en cas de douleur à composante mixte.

En termes de diagnostic associé à la douleur, la chirurgie du rachis était plus fréquemment rapportée chez les patients traités par ziconotide en monothérapie. Le cancer était le diagnostic associé le plus fréquent dans le groupe traité par ziconotide en association.

Au cours de l'étude, le traitement antalgique intrathécal a été modifié pour 42 % des patients sous ziconotide en monothérapie de la façon suivante, principalement pour ajouter un autre traitement antalgique intrathécal. Le traitement a été modifié pour 25 % des patients traités par ziconotide en association avec passage à une association d'autres antalgiques pour près de la moitié d'entre eux.

La dose quotidienne médiane de ziconotide à laquelle les patients ont été exposés a été de 5,4 µg/jour en cas d'utilisation seule de ziconotide et de 2,9 µg/jour en cas d'utilisation du ziconotide en association.

Les données issues de l'étude PRIME suggèrent que le ziconotide a été utilisé selon les posologies de l'AMM.

Les résultats disponibles en termes de score d'évolution de la douleur ne permettent pas d'apprécier l'efficacité propre au ziconotide du fait du caractère observationnel de l'étude (changements de traitement possibles en cours d'étude et nombre important de données manquantes).

Le laboratoire a de plus fourni des données issues d'une revue de la littérature qui ne peuvent être prises en compte en raison de nombreuses limites épidémiologiques (études non comparatives, en ouvert, peu transposables, de faibles effectifs ou encore non conduites dans les conditions de l'AMM) et impactent la pertinence des résultats).

Les nouvelles données de tolérance issues de l'étude PRIME et des PSUR confirment le profil de tolérance de PRIALT avec un pourcentage d'événements indésirables de l'ordre de 90 %. Le RCP a été actualisé et recommande une vigilance particulière quant aux risques de méningite infectieuse, de survenues de troubles cognitifs ou neuropsychiatriques, et d'élévation des CPK accompagnée de signes cliniques.

### **Remarques :**

Lors de la demande d'inscription de PRIALT en 2008, le laboratoire avait fourni trois études cliniques ayant permis d'évaluer l'efficacité de PRIALT seulement à court terme (jusqu'à trois semaines) un contexte de douleurs chroniques sévères.

Les résultats de l'étude PRIME ainsi que les données de la littérature disponibles ne permettent toujours pas à ce jour de connaître l'efficacité de PRIALT, seul ou en association à d'autres antalgiques, au-delà d'une durée de traitement de 3 semaines.

De plus, alors que l'utilisation de PRIALT doit être restreinte à une situation de dernier recours, les données de l'étude PRIME ne permettent pas d'identifier dans quelles indications précises PRIALT a été prescrit.

Compte tenu :

- de l'absence de nouvelles données permettant d'évaluer l'efficacité de PRIALT au-delà de 3 semaines de traitement dans un contexte de douleur chronique sévère,
- des données issues de l'étude PRIME, en condition réelle d'utilisation, suggérant que le ziconotide a été utilisé selon les posologies de l'AMM,
- des événements indésirables fréquents et des risques de méningite infectieuse, de survenues de troubles cognitifs ou neuropsychiatriques, et d'élévation des CPK,

il n'est pas attendu d'impact de PRIALT sur la morbi-mortalité et l'impact de PRIALT sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

En conséquence, PRIALT n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement des douleurs chroniques intenses fait appel aux opioïdes forts (antalgiques de palier 3 dans le cadre des douleurs cancéreuses) et à des analgésiques non opiacés dans le cadre des douleurs neuropathiques<sup>3,4,5,6,7,8,9</sup>.

La morphine par voie orale est administrée en première intention. En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, ou en cas d'échec de la morphine par voie orale, il est recommandé d'effectuer un changement d'opioïde (rotation des opioïdes) ou de modifier la voie d'administration (voie injectable ou transdermique).

En dernier recours, des traitements antalgiques plus spécifiques peuvent être proposés, incluant la neurostimulation<sup>10</sup>. En cas d'échec de la neurostimulation, l'administration par voie intrathécale peut être envisagée. Les patients susceptibles d'être traités par cette voie sont donc ceux pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne s'est révélée efficace. En effet, celle-ci doit rester exceptionnelle au regard des risques infectieux et complications locales à laquelle elle expose.

En cas d'échec de la neurostimulation, l'administration par voie intrathécale peut être envisagée.

Compte tenu de l'efficacité du ziconotide, démontrée versus placebo à très court terme, et malgré l'absence de donnée d'efficacité disponibles au-delà de 3 semaines de traitement, le risque infectieux et neuropsychiatrique et la survenue de nombreux événements indésirables, la spécialité PRIALT, en monothérapie ou en association, reste une option thérapeutique de dernier recours dans le traitement des douleurs chroniques sévères et réfractaires aux autres traitements antalgiques, y compris à la morphine par voie intrathécale.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Comme celui-ci le précise, le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les douleurs chroniques intenses se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ La spécialité PRIALT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ En l'absence de données d'efficacité disponibles au-delà de 3 semaines de traitement, et compte tenu du risque infectieux et neuropsychiatrique et de la survenue de nombreux événements indésirables, un rapport efficacité/effets indésirables défavorable ne peut être écarté.
- ▀ Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques, en cas d'échec d'un traitement morphinique par voie intrathécale.
- ▀ Compte tenu de l'efficacité du ziconotide, démontrée versus placebo à très court terme, et malgré l'absence de donnée d'efficacité disponibles au-delà de 3 semaines de traitement, le risque infectieux et neuropsychiatrique et la survenue de nombreux événements indésirables, la spécialité PRIALT, en monothérapie ou en association, reste une option thérapeutique de dernier recours dans le traitement des douleurs chroniques sévères et réfractaires aux autres traitements antalgiques, y compris à la morphine par voie intrathécale.

#### Intérêt de Santé Publique :

Compte tenu de :

- la répercussion psychosociale importante des douleurs chroniques sévères et rebelles,
  - leur prévalence,
  - du besoin médical partiellement couvert en situation de recours, après échec d'un traitement morphinique par voie intrathécale.
  - l'absence de réponse apportée au besoin médical partiellement couvert identifié (absence de données permettant d'évaluer l'efficacité de PRIALT au-delà de 3 semaines de traitement dans un contexte de douleur chronique sévère et événements indésirables fréquents dont risque infectieux et neuropsychiatrique)
  - l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie,
  - l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins,
- PRIALT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRIALT est faible dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Prenant en compte :**

- les données d'efficacité initiales issues de trois études comparant le ziconotide au placebo déjà analysées par la Commission,
- l'absence de donnée permettant d'évaluer l'efficacité de PRIALT au-delà de 3 semaines de traitement dans un contexte de chronicité d'une douleur sévère et en échec de tous les autres antalgiques y compris la morphine administrée par voie intrathécale,
- l'absence de donnée permettant de définir précisément les caractéristiques de la douleur (type et étiologies) en situations d'échec de tous les autres antalgiques pour lesquelles PRIALT pourrait apporter un bénéfice,

- la survenue fréquente d'événements indésirables et notamment du risque infectieux et neuropsychiatrique,
- le besoin médical persistant à disposer d'alternatives en situation de recours dans le traitement des douleurs chroniques sévères rebelles,

la Commission considère que PRIALT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR V) dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.

### 010.3 Population cible

La population cible de PRIALT est représentée par l'ensemble des patients souffrant de douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale. Ces patients ne représentent qu'un très faible pourcentage des patients ayant des douleurs chroniques.

En l'absence de données épidémiologiques françaises spécifiques sur la douleur, il est difficile de déterminer avec précision la population cible de PRIALT.

Néanmoins selon les experts, cette population peut être évaluée en France à 100 patients au maximum.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.

## ANNEXE : TABLEAU RECAPITULATIF DES MODIFICATIONS DE RCP

| Rubrique                                      | Version en vigueur du RCP lors de la précédente évaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | RCP actuel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4.1 Indications thérapeutiques</b>         | Le ziconotide est indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Le ziconotide est indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les <b>adultes</b> nécessitant une analgésie intrarachidienne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> | <p>Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne. Prialt est exclusivement destiné à l'usage intrarachidien (Cf. <i>Précautions particulières d'élimination</i> pour les instructions pour l'utilisation et la manipulation). [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Insuffisance rénale</u> : Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.</li> </ul> | <p>Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.</p> <p><b>Posologie :</b></p> <p><b>Adultes (y compris sujets âgés ≥ 65 ans) :</b> Le traitement par ziconotide doit être instauré à la dose de 2,4 µg/jour et peut ensuite être adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'événements indésirables. [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Insuffisance hépatique</u> : Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.</li> <li>• <u>Insuffisance rénale</u> : Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.</li> <li>• <u>Population pédiatrique</u> : La sécurité et l'efficacité du ziconotide chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</li> </ul> <p><b>Mode d'administration :</b> Voie intrathécale. Le ziconotide doit être administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. Etant donné que le risque de méningite secondaire est plus élevé lors de l'utilisation prolongée d'un cathéter sous-arachnoïdien avec système de perfusion externe, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration de ziconotide pendant des périodes prolongées (Cf. <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>). Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté. Lorsque de faibles doses de ziconotide sont nécessaires, par exemple lors de l'adaptation posologique initiale, le ziconotide doit être dilué avant son utilisation dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), sans agent de conservation (Cf. <i>Précautions particulières d'élimination</i>). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, Cf. <i>Précautions particulières d'élimination et manipulation</i>.</p> |
| <b>4.3 Contre-indications</b>                 | Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Le ziconotide est contre-indiqué en association à une chimiothérapie intrarachidienne (Cf. <i>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</i> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Hypersensibilité <b>au principe actif</b> —ou à l'un des excipients <b>mentionnés à la rubrique Liste des excipients</b> .<br><b>Association avec</b> une chimiothérapie intrarachidienne (Cf. <i>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</i> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>4.4 Mises en garde spéciales et</b>        | [...]<br><u>Voie d'administration</u> : L'administration de médicaments par voie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [...]<br><u>Risque d'infection</u> : <del>Voie d'administration</del> L'administration de médicaments par                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Rubrique                                                                  | Version en vigueur du RCP lors de la précédente évaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RCP actuel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| précautions d'emploi                                                      | <p>intrarachidienne présente un risque d'infection grave, comme la survenue d'une méningite, qui peut menacer le pronostic vital. La survenue d'une méningite due à l'entrée de micro-organismes le long du trajet du cathéter ou à la contamination par inadvertance du système de perfusion est une complication connue de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne, notamment avec les systèmes externes. Les patients et les médecins doivent être vigilants concernant l'apparition de symptômes et signes typiques de méningite.</p> <p><i>Réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques :</i><br/>[...] Des épisodes de troubles psychiatriques aigus, tels que : hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide.<br/>Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement mais peuvent persister dans certains cas.</p> <p>Des patients ont présenté des troubles de la conscience sous ziconotide. Le patient reste généralement conscient et il n'y a pas de dépression respiratoire. L'événement peut disparaître spontanément mais le ziconotide doit être arrêté tant que le problème n'est pas résolu. La réintroduction du ziconotide est déconseillée chez ces patients. L'arrêt de traitements concomitants provoquant une dépression du SNC doit également être envisagé puisque ces produits peuvent participer à la diminution du niveau d'éveil. Chez les patients présentant des douleurs chroniques intenses, la fréquence des suicides et des tentatives de suicide est plus élevée que dans la population générale. Le ziconotide peut provoquer ou aggraver une dépression, avec un risque de suicide chez certains patients.</p> | <p>voie intrarachidienne présente un risque d'infection grave, comme la survenue d'une méningite, qui peut menacer le pronostic vital. La survenue d'une méningite due à l'entrée de micro-organismes le long du trajet du cathéter ou à la contamination par inadvertance du système de perfusion est une complication connue de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne, notamment avec les systèmes externes. Les patients et les médecins doivent être vigilants <b>en ce qui concerne</b> <del>concernant</del> l'apparition de symptômes et signes typiques de méningite.</p> <p><i>Réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques :</i><br/>[...] Des épisodes de troubles psychiatriques aigus, tels que : hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, <b>agressivité</b>, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide.<br/>Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement mais peuvent persister dans certains cas. <b>Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne.</b><br/><b>Chez les patients présentant des douleurs chroniques intenses, la fréquence des suicides et des tentatives de suicide est plus élevée que dans la population générale. Le ziconotide peut provoquer ou aggraver une dépression, avec un risque de suicide chez certains patients.</b><br/>• <b><u>Dépression du système nerveux central (SNC)</u></b> : Des patients ont présenté des troubles de la conscience sous ziconotide. Le patient reste généralement conscient et il n'y a pas de dépression respiratoire. L'événement peut disparaître spontanément mais le ziconotide doit être arrêté tant que le problème n'est pas résolu. La réintroduction du ziconotide est déconseillée chez ces patients. L'arrêt de traitements concomitants provoquant une dépression du SNC doit également être envisagé puisque ces produits peuvent participer à la diminution du niveau d'éveil.</p> |
| 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction | Une augmentation de l'incidence de la somnolence a été observée lors de l'administration concomitante de ziconotide et d'un traitement systémique par baclofène, clonidine, bupivacaïne ou propofol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Une augmentation de l'incidence de la somnolence a été observée lors de l'administration concomitante de ziconotide et d'un traitement systémique par baclofène, clonidine, bupivacaïne ou propofol. <b>Par conséquent, leur utilisation concomitante doit être évitée à l'heure actuelle.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement                                   | Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du ziconotide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (Cf. <i>Données de sécurité précliniques</i> ). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Le ziconotide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. On ne sait pas si le ziconotide est excrété dans le lait maternel. En conséquence, il ne doit pas être administré au cours de l'allaitement, sauf en                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>• <b><u>Grossesse</u></b> : Il n'existe pas de données <b>ou il existe des données limitées sur</b> l'utilisation du ziconotide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (Cf. <i>Données de sécurité précliniques</i>). <b>Le ziconotide n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</b></p> <p>• <b><u>Allaitement</u></b> : On ne sait pas si le ziconotide <b>et/ou ses métabolites sont</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Rubrique                                                                             | Version en vigueur du RCP lors de la précédente évaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | RCP actuel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                           |                                      |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------|--------------|------------------------|----------------------------|--|--|-----------------------|--|-----------------------------------|--|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------------|--|---------------------------|--|--|---------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                      | cas de nécessité absolue.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>excrétés dans le lait maternel. <b>Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.</b> Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le ziconotide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fécondité</b> : Il n'a pas été mené d'études spécifiques chez l'être humain pour évaluer les effets du ziconotide sur la fécondité. Dans une étude de la fécondité mâle et femelle chez le rat, aucun effet n'a été constaté chez les mâles, tandis qu'une diminution des corps jaunes, des sites d'implantations et du nombre d'embryons vivants a été observée chez les femelles (Cf. <i>Données de sécurité précliniques</i>).</li></ul>   |                                                                                                                           |                                      |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |
| <b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b> | Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Le ziconotide pouvant provoquer une confusion, une somnolence et d'autres réactions indésirables neurologiques, les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent ces effets.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Le ziconotide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</b> Le ziconotide pouvant provoquer une confusion, une somnolence et d'autres réactions indésirables neurologiques, les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent ces effets.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                           |                                      |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |
| <b>4.8 Effets indésirables</b>                                                       | <p><u>Affections psychiatriques</u> : <i>Peu fréquents</i> : délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux</p> <p><u>Investigations</u> <i>Fréquents</i> : augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, diminution du poids. <i>Peu fréquents</i> : électrocardiogramme anormal, aspartate aminotransférase, créatine phosphokinase MM, augmentation de la température corporelle.</p> <p>Des commentaires spécifiques et des recommandations de prudence concernant la méningite, l'élévation des taux de créatine phosphokinase et les effets indésirables sur le SNC figurent à la rubrique <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>.</p> | <table><tr><th>Classe de systèmes d'organes</th><th>Très fréquent</th><th>Fréquent</th><th>Peu fréquent</th><th>Fréquence indéterminée</th></tr><tr><td>Infections et infestations</td><td></td><td></td><td>Septicémie, méningite</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td></td><td></td><td></td><td>Réaction anaphylactique<sup>a</sup></td></tr><tr><td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td><td></td><td>Perte d'appétit, anorexie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections psychiatriques</td><td>Etat confusionnel</td><td>Anxiété, hallucinations auditives, insomnie, agitation, désorientation, hallucination, hallucinations visuelles,</td><td>Délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux, agressivité</td><td></td></tr></table> | Classe de systèmes d'organes                                                                                              | Très fréquent                        | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée | Infections et infestations |  |  | Septicémie, méningite |  | Affections du système immunitaire |  |  |  | Réaction anaphylactique <sup>a</sup> | Troubles du métabolisme et de la nutrition |  | Perte d'appétit, anorexie |  |  | Affections psychiatriques | Etat confusionnel | Anxiété, hallucinations auditives, insomnie, agitation, désorientation, hallucination, hallucinations visuelles, | Délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux, agressivité |  |
| Classe de systèmes d'organes                                                         | Très fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Peu fréquent                                                                                                              | Fréquence indéterminée               |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |
| Infections et infestations                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Septicémie, méningite                                                                                                     |                                      |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |
| Affections du système immunitaire                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           | Réaction anaphylactique <sup>a</sup> |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Perte d'appétit, anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                           |                                      |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |
| Affections psychiatriques                                                            | Etat confusionnel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anxiété, hallucinations auditives, insomnie, agitation, désorientation, hallucination, hallucinations visuelles,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux, agressivité |                                      |          |              |                        |                            |  |  |                       |  |                                   |  |  |  |                                      |                                            |  |                           |  |  |                           |                   |                                                                                                                  |                                                                                                                           |  |

| Rubrique | Version en vigueur du RCP lors de la précédente évaluation | RCP actuel                    |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                             |  |
|----------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|          |                                                            |                               |                                                                                | dépression, paranoïa, irritabilité, dépression aggravée, nervosité, labilité émotionnelle, modifications de l'état mental, aggravation de l'anxiété, aggravation de la confusion                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                             |  |
|          |                                                            | Affections du système nerveux | Sensations vertigineuses, nystagmus, troubles mnésiques, céphalées, somnolence | Dysarthrie, amnésie, dysgueusie, tremblements, troubles de l'équilibre, ataxie, aphasie, sensations de brûlures, sédation, paresthésie, hypoesthésie, troubles de l'attention, troubles de l'élocution, aréflexie, anomalies de la coordination, troubles posturaux, troubles cognitifs, hyperesthésie, hyporéflexie, agueusie, troubles de la conscience, dysesthésie, parosmie, trouble mental | Incohérence, perte de conscience, coma, stupeur, convulsions, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie |  |
|          |                                                            | Affections oculaires          | Flou visuel                                                                    | Diplopie, troubles de la vision, photophobie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                             |  |
|          |                                                            | Affections de l'oreille       |                                                                                | Vertige, acouphènes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                             |  |

| Rubrique | Version en vigueur du RCP lors de la précédente évaluation | RCP actuel                                             |                       |                                                                                                  |                          |  |
|----------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|
|          |                                                            | et du labyrinthe                                       |                       |                                                                                                  |                          |  |
|          |                                                            | Affections cardiaques                                  |                       |                                                                                                  | Fibrillation auriculaire |  |
|          |                                                            | Affections vasculaires                                 |                       | Hypotension orthostatique, hypotension                                                           |                          |  |
|          |                                                            | Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |                       | Dyspnée                                                                                          | Détresse respiratoire    |  |
|          |                                                            | Affections gastro-intestinales                         | Nausées, vomissements | Diarrhée, sécheresse buccale, constipation, aggravation des nausées, douleurs abdominales hautes | Dyspepsie                |  |

| Rubrique | Version en vigueur du RCP lors de la précédente évaluation | RCP actuel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                    |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |
|----------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                                            | Affections de la peau et du tissu sous-cutané                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                    | Prurit, hypersudation                                                                                                                                             | Eruption cutanée                                                                                                                                                                      |
|          |                                                            | Affections musculo-squelettiques et systémiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    | Douleurs dans les membres, myalgies, spasmes musculaires, crampes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgies, œdèmes périphériques                            | Rhabdomyolyse, myosite, dorsalgies, clonies, cervicalgies                                                                                                                             |
|          |                                                            | Affections du rein et des voies urinaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                    | Rétention urinaire, retard mictionnel, dysurie, incontinence urinaire                                                                                             | Insuffisance rénale aiguë                                                                                                                                                             |
|          |                                                            | Troubles généraux et anomalies au site d'administration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Anomalies de la démarche, asthénie | Fatigue, pyrexie, léthargie, œdèmes périphériques, frissons, chutes, douleurs thoraciques, sensation de froid, sensation d'énervement, exacerbation de la douleur | Difficulté à marcher                                                                                                                                                                  |
|          |                                                            | Investigations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                    | Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, diminution du poids                                                                                     | Electrocardiogramme anormal, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de créatine phosphokinase MM sanguine, augmentation de la température corporelle |
|          |                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Description d'effets indésirables particuliers :</b> <i>Méningite</i> : L'administration de médicaments par voie intrathécale présente un risque d'infections graves, telles qu'une méningite, susceptible d'engager le pronostic vital. Les patients et les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne l'apparition des signes et symptômes typiques de la méningite (Cf. <i>Mises en garde spéciales et</i></li> </ul> |                                    |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |

| Rubrique | Version en vigueur du RCP lors de la précédente évaluation | RCP actuel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                                            | <p><i>précaution d'emploi</i>). <i>Elévations de la créatine phosphokinase</i> : Les élévations de la créatine phosphokinase ont été généralement asymptomatiques. La surveillance du taux de CPK est recommandée. L'arrêt du ziconotide doit être envisagé en cas d'élévation progressive ou significative de la créatine phosphokinase accompagnée de signes cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse (<i>Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>). <i>Effets indésirables sur le SNC</i> : Les effets indésirables cognitifs et neuropsychiatriques sont fréquents chez les patients traités par le ziconotide. Les troubles cognitifs apparaissent généralement après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus tels qu'hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, agressivité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide. Il convient de diminuer la dose de ziconotide ou d'arrêter le traitement en cas d'apparition de signes ou symptômes de trouble cognitif ou d'effets indésirables neuropsychiatriques, mais d'autres causes contributives doivent également être envisagées. Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du médicament, mais ils peuvent persister dans certains cas. Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne (<i>Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>).</p> |