

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DEXMEDETOMIDINA ATC N05CM18 DEXDOR®**

**Presentata da** Dott. Luciano Curreli – Resp. S.C. Cardioanestesia A.O. G. Brotzu

**In data** Maggio 2013

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

*“dexmedetomidina, avendo emivita più breve, migliorando le capacità di cooperazione dei pazienti al risveglio e riducendo l'incidenza di delirio, rappresenta una buona opzione terapeutica per la sedazione in TI”.*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il paziente ricoverato in Unità di Terapia Intensiva (TI) richiede un monitoraggio continuo e interventi finalizzati al ripristino delle funzioni vitali. Questi comprendono il controllo delle funzioni respiratoria, cardiovascolare, neurologica, nefrologica, dell'omeostasi metabolica e delle infezioni. In questo contesto la sedazione si propone di controllare il dolore, lo stato d'ansia, l'agitazione, lo stato confusionale, ridurre le risposte allo stress, facilitare procedure disagevoli e sgradite e ottimizzare le condizioni di ventilazione meccanica. La sedazione presenta effetti collaterali non trascurabili: depressione cardio-respiratoria, ritardato svezzamento dalla ventilazione meccanica, delirium, aumento della sepsi, peggioramento degli esiti neurologici post-TI, aumento della mortalità. Per queste ragioni, tutte le review degli ultimi anni hanno sottolineato l'importanza di diminuire la quantità di farmaci sedativi utilizzati, proponendo svariate ipotesi: Interruzione quotidiana della somministrazione continua di sedativi, sedazione basata sull'analgesia con riduzione nell'utilizzo di sedativi, monitoraggio continuo della possibilità risveglio e di respiro autonomo e precoce riabilitazione fisica.

Quanto sopra ad eccezione delle prime 24/48 ore di ricovero, in cui può essere necessario mantenere una sedazione profonda per l'esecuzione di manovre invasive e per la stabilizzazione clinica. Tali pazienti necessitano di mantenere un livello sedativo adeguato alla loro patologia di base, funzionale per consentire la tolleranza dei presidi invasivi (tubo oro o naso-tracheale, sondino naso-gastrico, cateteri, drenaggi) e delle posture, favorendo contemporaneamente l'adattamento alla ventilazione meccanica.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Numerosi farmaci sono attualmente utilizzati per la sedazione: propofol, benzodiazepine quali midazolam, oppioidi, antipsicotici. Molti sedativi possono avere una durata d'azione imprevedibile e prolungata in pazienti critici, conseguente all'accumulo di metaboliti attivi. La scelta del farmaco e del dosaggio dipende dal livello di soppressione della coscienza che si intende raggiungere, variando dalla sedazione vigile, detta anche minima o ansiolisi, a quella moderata o sedazione conscia, a quella profonda. Tutti i farmaci sedativi presentano effetti collaterali indesiderati, specie emodinamici (ipotensione, bradicardia), che possono compromettere la stabilità del paziente. L'utilizzo di scale soggettive validate quali la Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) permette di definire con precisione il livello di sedazione da raggiungere.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva che richiedono un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta a stimolazione verbale (valore da 0 a - 3 della RASS1).

**Somministrazione:** Solo per uso ospedaliero. Dexdor deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di terapia intensiva. In pazienti già intubati e sedati la velocità d'infusione iniziale è di 0,7 mcg/kg/h, che può successivamente essere modificata nell'intervallo di compreso tra 0,2 e 1,4 mcg /kg/h fino al raggiungimento del livello desiderato di sedazione. La dose massima è di 1,4 mcg /kg/h. I pazienti che non raggiungono un adeguato livello di sedazione con la dose massima di Dexdor devono essere passati ad un medicinale sedativo alternativo.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Le principali evidenze scientifiche sono date da due studi pilota di confronto (PRODEX vs propofol e il MIDEX vs midazolam), di fase III, multicentrici, randomizzati e in doppio cieco su popolazioni di pazienti in terapia intensiva necessitanti di sedazione debole-moderata. Si tratta di studi di non inferiorità (determinata con un margine del 15%) relativi al raggiungimento e al mantenimento del livello di sedazione desiderato. Sono individuati quali endpoints secondari la capacità della dexmedetomidina di ridurre la durata della ventilazione meccanica e il tempo complessivo di permanenza in TI. I soggetti adulti arruolati avevano necessità di ventilazione meccanica, con RASS1 da 0 a -3, intubati (o tracheotomizzati) e sedati. La popolazione in studio era potenzialmente destinata a permanere in UTI per un tempo  $\geq 48$  ore, necessitando di una sedazione leggera-moderata per più di 24 ore. Nello studio MIDEX sono stati randomizzati 251 pazienti a ricevere dexmedetomidina e 247 midazolam; nello studio PRODEX, 249 dexmedetomidina e 251 propofol. Dexmedetomidina, propofol e midazolam sono stati somministrati, per un'ora senza aggiustamenti delle dosi, ma con rescue se necessario, mediante infusione iniziale pari a 0,7 mcg/kg/ora dexmedetomidina, 1,6 mg/kg/ora propofol, 0,09 mg/kg/ora midazolam. Il trattamento è continuato per almeno 24 ore fino a un massimo di 14 giorni. Nel corso dello studio, era consentito il ricorso a farmaci sedativi aggiuntivi di prima linea (midazolam o propofol) e di seconda linea (es. oppioidi). Gli endpoints primari di efficacia erano rappresentati dalla permanenza nell'intervallo di sedazione RASS da 0 a -3 durante l'infusione, senza ricorso a terapia di rescue e dalla durata della ventilazione meccanica senza sua re-istituzione nelle successive 48 ore. Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

nello studio MIDEX il tempo nel target di sedazione senza ricorso a rescue therapy era pari al 56,6% nel braccio midazolam e al 60,7% in quelli del gruppo dexmedetomidina, con un rapporto dexmedetomidina verso midazolam pari a 1,07 (IC al 95%: 0,97-1,18;  $p=0,15$ );

nello studio PRODEX il tempo nel target di sedazione era uguale nei due bracci, 64,7% nel gruppo propofol e 64,6% nel gruppo dexmedetomidina con un rapporto dexmedetomidina rispetto a propofol pari a 1 (IC al 95% 0,92-1,08;  $p 0,97$ ). Le analisi sono state condotte per protocol.

In base a tali dati, dexmedetomidina è risultata non inferiore a midazolam o a propofol nella sedazione a lungo termine dei pazienti in ventilazione meccanica ricoverati in UTI.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La durata della ventilazione meccanica, nello studio MIDEX è stata significativamente inferiore nel gruppo dexmedetomidina (123 ore) rispetto al gruppo midazolam (164 ore) con  $p=0,03$ ; nello studio PRODEX, la durata della ventilazione è stata inferiore nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo propofol (97 ore verso 118 ore), pur con una differenza non significativa ( $p=0,24$ ).

Le interruzioni dello studio dovute a mancanza di efficacia nel gruppo dei pazienti trattati con dexmedetomidina sono state pari al 14% vs il 5% (propofol) nello studio PRODEX e al 9% vs il 4% (midazolam) nel MIDEX  $p=0,02$ , risultando comunque più elevate anche se non in misura significativa sul totale degli abbandoni (24% vs 20% nel MIDEX e 28% vs 23% nel PRODEX). I pazienti trattati con dexmedetomidina erano più facilmente risvegliabili, più collaborativi e capaci di comunicare rispetto a quelli trattati con i farmaci di confronto, con punteggi della scala VAS di 49,7 vs 30 con midazolam, e di 51,3 verso 40,1 con propofol ( $p=0,001$  in entrambi i casi). La durata della permanenza in TI e la mortalità a 28 giorni non hanno mostrato differenze significative. L'incidenza di eventi avversi è stata significativamente superiore nei bracci in trattamento con dexmedetomidina.

Altri RCT in doppio cieco, multicentrici controllati hanno analizzato la prevalenza di delirio, condizione predisponente a deficit neurologico post ricovero in TI, confrontando dexmedetomidina con comparator attivi. Sheabi *et al.* confrontano in 306 pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca la prevalenza di delirio nel braccio randomizzato a dexmedetomidina vs morfina. L'incidenza di delirio è risultata comparabile nei due bracci, rispettivamente 8,6% e 15 % con  $p=0,088$ , i giorni trascorsi in condizione di delirio sono stati significativamente minori nel gruppo trattato con dexmedetomidina: 3 vs 5  $p=0,0317$ . In sintesi dexmedetomidina riduce la durata ma non il rischio di incorrere in stato di delirio. L'estubazione precoce,  $p=0,036$  veniva rilevata solo nei pazienti che permanevano in ventilazione per >18 ore.

Lo studio MENDS, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico condotto su 106 pazienti ha confrontato dexmedetomidina vs lorazepam al fine di confrontare situazioni di disfunzione neurologica acuta quali coma e delirio. La significatività statistica è stata raggiunta nel parametro di confronto costituito dai giorni liberi da coma/delirio: 7 gg vs 3  $p=0,01$  ma nella risposta a successivo test neuropsicologico come nella mortalità e nella valutazione dei costi non sono state rilevate differenze significative tra i due bracci. Alle medesime conclusioni ovvero alla non inferiorità nel raggiungimento e mantenimento del target di sedazione da parte di dexmedetomidina in confronto con propofol o midazolam giunge anche lo studio pilota di Ruokonen condotto in doppio cieco, randomizzato e controllato su 85 pazienti adulti; non viene rilevata differenza nel tempo di permanenza in TI.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi di confronto più significativi hanno dimostrato la non inferiorità di dexmedetomidina vs gli agonisti dei recettori dell'acido gamma-aminobutirrico in termini di raggiungimento del punteggio RASS desiderato e della percentuale di tempo trascorso nel target di sedazione. ). Non sono state dimostrate differenze significative della durata della permanenza in TI e la mortalità a 28 giorni.

Il farmaco sembra però limitare il periodo trascorso dai pazienti in stato di coma o agitazione e la prevalenza di delirio (vs propofolo, midazolam, lorazepam, morfina). Alcune sottopopolazioni di pazienti hanno mostrato

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

maggiori benefici in termini di giornate libere da coma o agitazione e nella precoce estubazione (pazienti settici o sottoposti a chirurgia cardiaca maggiore).

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Dexmedetomidina è una nuova opzione terapeutica nell'ambito della sedazione in TI, agendo con meccanismo d'azione differente dai principali farmaci impiegati (propofol, midazolam) e avendo un profilo di rischio nettamente diverso (assenza di depressione respiratoria, di accumulo e di interazione con principi attivi gabaergici e alcool). Non rappresenta però un netto miglioramento in termini di efficacia, come dimostrato dagli studi che ne attestano la non inferiorità ma non la superiorità nei principali outcome vs comparator attivi, ma sembra indurre una minore incidenza di stato confusionale acuto, facilitando in tal modo una sedazione cooperativa e un'estubazione precoce. A causa dei non trascurabili effetti collaterali non trova applicazione nei tanti pazienti emodinamicamente instabili ricoverati in TI. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza per terapie prolungate oltre i 14 giorni ne su pazienti pediatrici. Il costo è superiore rispetto all'attuale standard terapeutico.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

ATC	Principio attivo	Specialità	Costo confezione	Costo fiala (contenuto fiala)	Posologia ora	Dose per pz dal peso di 70kg/h	Costo/h
N05CM18	Dexmedetomidina	Dexdor® 25f 2ml 100 mcg/ml	1155	46,2 (200mcg)	0,7 mcg/kg/h	49mcg	€11,32
N05CD08	Midazolam	Midazolam Accord 10f 3 ml 5mg/ml	33,07	3,307 (15mg)	0,09 mg/kg/h	6,3mg	€ 1,39
N01AX10	Propofol	Propofol B.Braun 1% 10fl 50ml	114,35	11,435 (500mg)	1,6 mg/kg/h	112mg	€ 2,56

\*prezzi rilevati da CFO accesso del 19 giugno 2013. Confronto su pz del peso di 70kg

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

### **MOTIVAZIONI**

Dexmedetomidina ha dimostrato, in termini di raggiungimento del punteggio RASS desiderato e della percentuale di tempo trascorso nel target di sedazione, la non inferiorità vs propofol e midazolam, ma negli studi non sono emerse differenze significative sulla durata della permanenza in terapia intensiva e sulla mortalità a 28 giorni. L'incidenza di eventi avversi è stata significativamente superiore nei bracci in trattamento con dexmedetomidina; per i non trascurabili effetti collaterali il trattamento con dexmedetomidina non può trovare applicazione nei tanti pazienti emodinamicamente instabili ricoverati in terapia intensiva.

Il costo è notevolmente superiore rispetto all'attuale standard terapeutico.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Hall JE et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions *Anesth Analg* 2000;90 Mar;
2. Jakob SM et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012 Mar 21;
3. Ruokonen E et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation *Intensive Care Med* 2009 Feb;
4. Infofarma n. 1/2013;
5. EMA – Dexdorn® product information
6. Adams R et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review *Br J Anaesth* 2013 Jun 7;
7. Pandharipande PP et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007 Dec 12;
8. Pandharipande PP et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14;
9. Maldonado JR et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatic* 2009, May-Jun;
10. Riker RR et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009 Feb 4;
11. Reade MC et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009, 13;
12. Shehabi et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesth* 2009 Nov;
13. Shehabi et al. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients. *Anaesth Int Care* 2010 Jan;
14. Tucker EW et al. Dexmedetomidine infusion associated with transient adrenal insufficiency in a pediatric patient: a case report. *Case Rep Pediatr.* 2013;2013:207907;
15. Reardon DP et al. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 May 1;
16. Adams R et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. *Br J Anesth.* 2013 Jun 7.