

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SUGAMMADEX  
(BRIXION®)**

**Presentata da** Dott. Marco Piga – Direttore S.C. Anestesia e Rianimazione P.O. S.Giovanni di Dio AOU CA

**In data** Maggio 2010

**Per le seguenti motivazioni:**

*“Per l’antagonismo del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio e vecuronio”.*

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

I bloccanti neuromuscolari sono farmaci che bloccano specificatamente le giunzioni neuromuscolari e vengono utilizzati durante l'anestesia generale per consentire l'intubazione necessaria alla ventilazione meccanica e facilitare l'esecuzione dell'intervento.

Sulla base del loro meccanismo d'azione, i bloccanti neuromuscolari vengono distinti in depolarizzanti (succinilcolina) e non depolarizzanti.

La succinilcolina agisce mimando l'azione dell'acetilcolina, determina la contrazione delle fibre muscolari con la comparsa di fascicolazioni transitorie e depolarizzazione prolungata poiché viene idrolizzata più lentamente dell'acetilcolina, provocando il blocco neuromuscolare con paralisi flaccida. È il miorilassante ad azione più rapida tra quelli in uso e viene utilizzato soprattutto quando sono richiesti una rapida insorgenza e una breve durata d'azione, come nel caso in cui sia necessario solamente per consentire l'intubazione tracheale. Non esistono farmaci in grado di antagonizzare il blocco da succinilcolina, il recupero è spontaneo per effetto delle pseudocolinesterasi plasmatiche.

I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, in base alla loro durata d'azione, sono classificati in composti:

- a breve durata d'azione (15-30 minuti) come il mivacurio (*Mivacron*),
- ad azione intermedia (30-40 minuti) come atracurio (*Tracrium* e generici), cisatracurio (*Nimbex*), rocuronio (*Esmeron*) e vecuronio (*Norcuron*),
- a lunga durata d'azione (60-120 minuti) come il pancuronio (*Pavulon*).

La comparsa dell'effetto dei bloccanti muscolari non depolarizzanti è più lenta di quella della succinilcolina, presentano un effetto prolungato e devono essere antagonizzati rapidamente in caso di intubazione difficile imprevista e impossibilità a ventilare il paziente e al termine dell'intervento per ripristinare la respirazione spontanea.

L'importanza del monitoraggio e dell'antagonismo farmacologico del blocco sono legati agli eventi avversi conseguenti come l'aumentata incidenza di ab ingestis e di ipossiemia post-operatoria legata a ostruzione delle vie aeree superiori.

Sugammadex è una  $\gamma$ -ciclodestrina che lega i miorilassanti non depolarizzanti rocuronio e vecuronio attraverso la formazione di un complesso con questi agenti di blocco neuromuscolare presenti nel plasma, sugammadex

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

con la formazione del complesso riduce la quantità di rocuronio e vecuronio disponibile per il legame con i recettori nicotinici della giunzione neuromuscolare determinando una inversione del blocco neuromuscolare.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La classe di farmaci attualmente utilizzata per antagonizzare il blocco neuromuscolare indotto dai curarici è rappresentata dagli anticolinesterasici come la neostigmina e la fisostigmina che aumentano la concentrazione di acetilcolina a livello della placca. Vengono somministrati in associazione ad anticolinergici (atropina, glicopirrolato) per prevenire bradicardia, eccessiva scialorrea e altri effetti muscarinici indotti dall'anticolinesterasico.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

**Indicazioni registrate:** Inversione del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio (adulti e bambini) o vecuronio (adulti).

Classe H. Inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo.

#### **Modalità di somministrazione**

Somministrato in bolo endovenoso, sugammadex presenta una cinetica di tipo lineare nell'intervallo di dose da 1-16 mg/kg. Viene eliminato con le urine come farmaco libero non metabolizzato e sotto forma di complesso legato. L'emivita negli adulti è di 1,8 ore<sup>1</sup>.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Premesso che per determinare il recupero della funzione neuromuscolare del paziente si sfrutta la risposta di un muscolo (es. adduttore del pollice) alla stimolazione elettrica sovramassimale di un nervo motorio periferico: misurando l'accelerazione impressa dal muscolo si ottiene una valutazione quantitativa (numerica) del grado di miorilassamento. Il tipo di stimolazione più utilizzato è quello definito "treno di quattro" (TOF, Train Of Four) nel quale vengono somministrati 4 stimoli da 2 Hz ogni 0,5 secondi. Ogni "set" di stimoli può essere applicato in continuo ogni 10-15 secondi. Una sola contrazione (prima risposta allo stimolo) indica un blocco neuromuscolare del 90-95%; la ricomparsa della 4<sup>a</sup> risposta un blocco del 60-85%. Un completo recupero neuromuscolare (corrispondente ad una adeguata respirazione spontanea) si ha quando il rapporto tra l'ampiezza della 4<sup>a</sup> contrazione e l'ampiezza della 1<sup>a</sup> ( $T_4/T_1$ ) è circa 0,9. La Conta Post-Tetanica (PTC) è un'altra modalità di stimolazione, molto dolorosa, che permette di valutare il blocco neuromuscolare residuo quando non ci sia una risposta TOF: consiste in una stimolazione di 50 Hz per 5 secondi (un display visualizza il numero di risposte rilevate).

In uno studio di definizione della dose sul blocco da rocuronio realizzato su 84 pazienti [compresi neonati e lattanti (1-23 mesi), bambini, adolescenti e adulti] trattati con una singola dose in bolo di sugammadex (0,5, 1, 2 o 4 mg/kg) o placebo alla comparsa del  $T_2$  è emersa una chiara correlazione di dose-risposta tranne che nei bambini più piccoli. Quattro studi randomizzati di fase III, controllati, in aperto (fatto salvo chi ha rilevato la sicurezza) hanno valutato sugammadex in 3 differenti contesti anestesiológicos. La misura di esito principale era

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

rappresentata dal tempo (in minuti) dalla somministrazione di summadex o neostigmina fino al raggiungimento di un valore di 0,9 nel rapporto  $T_4/T_1$ . Negli studi comparativi, la neostigmina è sempre stata associata ad un anticolinergico (glicopirrolato).

In uno studio di definizione della dose sul blocco da rocuronio realizzato su 84 pazienti, compresi neonati e lattanti (1-23 mesi), bambini, adolescenti e adulti, trattati con una singola dose in bolo di sugammadex (0,5, 1, 2 o 4 mg/kg) o placebo alla comparsa del  $T_2$  è emersa una chiara correlazione di dose-risposta tranne che nei bambini più piccoli<sup>3</sup>. Quattro studi randomizzati di fase III, controllati, in aperto (fatto salvo chi ha rilevato la sicurezza) hanno valutato sugammadex in 3 differenti contesti anestesiológicos. La misura di esito principale era rappresentata dal tempo (in minuti) dalla somministrazione di summadex o neostigmina fino al raggiungimento di un valore di 0,9 nel rapporto  $T_4/T_1$ . Negli studi comparativi, la neostigmina è sempre stata associata ad un anticolinergico (glicopirrolato).

### *Inversione di blocco neuromuscolare moderato*

Nel primo studio, 96 pazienti, dopo l'ultima dose di rocuronio e vecuronio, alla ricomparsa di  $T_2$  sono stati randomizzati a ricevere sugammadex (2 mg/kg) o neostigmina (50 mcg/kg). Nel gruppo rocuronio, il rapporto  $T_4/T_1$  di 0,9 è stato raggiunto più rapidamente con sugammadex che con neostigmina (1,4 vs. 17,6 minuti) così come nel gruppo vecuronio (2,1 vs. 18,9 minuti). La differenza nell'inversione del blocco neuromuscolare è risultata statisticamente significativa.

Nel secondo studio, alla ricomparsa del  $T_2$ , ai pazienti precedentemente trattati con rocuronio (n=34) è stata somministrata una dose di sugammadex (2 mg/kg), a quelli trattati con cisatracurio (n=39) una dose di neostigmina (50 mcg/kg). L'inversione del blocco è risultata significativamente più rapida con sugammadex con una mediana per il raggiungimento dell'end point di 1,9 minuti contro 7,2 minuti con neostigmina<sup>4</sup>.

### *Inversione di blocco neuromuscolare profondo*

In uno studio, dopo l'ultima dose di rocuronio o vecuronio, ad una PTC di 1-2, i pazienti sono stati randomizzati a 4 gruppi di trattamento: rocuronio più sugammadex (4 mg/kg) o neostigmina (70 mcg/kg) e vecuronio più sugammadex (4 mg/kg) o neostigmina (70 mcg/kg). Nel gruppo rocuronio, il tempo mediano richiesto per il raggiungimento di 0,9 nel  $T_4/T_1$  è stato di 2,7 minuti con sugammadex (n=37) e di 49 minuti con neostigmina (n=38); nel gruppo vecuronio, è stato di 3,3 minuti con summadex (n=46) e di 50 minuti con neostigmina (n=36).

### *Inversione immediata*

Nell'induzione rapida dell'anestesia, la succinilcolina è il miorilassante di riferimento per l'intubazione endotracheale: ha un inizio rapido e una breve durata d'azione. La succinilcolina non può essere impiegata nei traumi maggiori e nelle ustioni gravi, in caso di iperkaliemia e malattie neuromuscolari da denervazione. I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti come il rocuronio rappresentano l'alternativa in presenza di controindicazioni alla succinilcolina.

In uno studio, dopo l'induzione dell'anestesia, 110 pazienti sono stati randomizzati a due gruppi di trattamento: 55 pazienti, 3 minuti dopo la somministrazione di rocuronio, sono stati trattati con sugammadex (16 mg/kg), gli altri 55 sono stati trattati con succinilcolina (1 mg/kg) e lasciati al recupero spontaneo del blocco

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

neuromuscolare. Il tempo di recupero sino al raggiungimento del 10% del  $T_1$  (end point primario) è risultato più rapido con rocuronio+sugammadex che con succinilcolina: 4,2 minuti vs 7,1 minuti.

Una revisione sistematica della Cochrane di 37 studi randomizzati che hanno confrontato rocuronio con succinilcolina su un totale di 2.690 pazienti, indica che nell'induzione rapida dell'anestesia la succinilcolina è superiore al rocuronio per facilitare l'intubazione endotracheale. Nei reparti di emergenza, sulla base delle attuali conoscenze, la succinilcolina rimane il farmaco di scelta.

### Effetti indesiderati

I dati di sicurezza derivano da 29 studi clinici (compresi 14 studi di fase II e 10 di fase III) condotti su un totale di 1.713 pazienti. Complessivamente, sugammadex risulta ben tollerato e gli effetti indesiderati più frequenti sono quelli tipici rilevabili in una popolazione post-chirurgica. Solo in 4 pazienti su 1.713 si è manifestata una ricomparsa del blocco neuromuscolare alle dosi raccomandate. Nei 4 studi di fase III, il profilo degli eventi avversi dell'associazione vecuronio e rocuronio più sugammadex è risultato simile a quello dei farmaci di confronto. La buona tollerabilità è stata riscontrata anche nei bambini, pur trattandosi di una casistica limitata. In alcuni pazienti sono state osservate manifestazioni cliniche (es. rash eritematosi, vampate) suggestive di una reazione di tipo allergico; la scheda tecnica sottolinea il rischio di possibili reazioni allergiche, la cui comparsa andrà attentamente monitorata nell'ambito di un progetto specifico di farmacovigilanza. Negli studi nei quali i pazienti sono stati trattati con sugammadex in combinazione con sevoflurano sono stati osservati casi di prolungamento dell'intervallo QT ( $QT_c > 500$  msec), ma nessun caso di torsione di punta. L'allungamento del QT è un evento temuto in corso di anestesia quando vengono somministrati diversi farmaci potenzialmente in grado di causare questa anomalia (es. sevoflurano).

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

Fino ad ora per antagonizzare gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti si sono utilizzati farmaci anticolinesterasici come la neostigmina che agisce indirettamente.

Sugammadex è una ciclo destrina che, somministrata dopo rocuronio o vecuronio, è in grado di invertire più rapidamente il blocco neuromuscolare rispetto alla neostigmina. Quando associata a rocuronio consente di raggiungere un recupero più veloce della funzione neuromuscolare rispetto al recupero spontaneo associato al blocco indotto da succinilcolina. Sugammadex non provoca gli effetti anticolinergici della neostigmina, ma può essere utilizzato esclusivamente per invertire il blocco neuromuscolare di rocuronio e vecuronio e non di altri miorilassanti non depolarizzanti, questa limitazione potrebbe portare a scegliere come bloccanti neuromuscolari sempre rocuronio e vecuronio per la disponibilità di un farmaco che consente l'inversione pressoché immediata del blocco, determinando con un aumento dei costi ingiustificato. Nella chirurgia elettiva non è chiaro se la riduzione del tempo per il recupero si traduca in un vantaggio clinico significativo.

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

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

Nella induzione rapida dell'anestesia, per facilitare l'intubazione endotracheale, l'abbinamento rocuronio+sugammadex può rappresentare una alternativa alla succinilcolina nei pazienti ad aumentato rischio di effetti indesiderati gravi e nell'antagonismo del blocco neuromuscolare d'emergenza.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

L'efficacia di sugammadex è dose-dipendente, il costo del trattamento dipende dalla profondità del blocco neuromuscolare da invertire. Nell'inversione di un blocco moderato e profondo, per un paziente di 70 kg, il costo è rispettivamente di 74 e 148 euro vs 1,3 e 1,8 euro con la neostigmina (*Intrastigmina*, 50 e 70 mcg/kg). Nell'inversione immediata (16 mg/kg) il costo è di 444 euro; il blocco neuromuscolare indotto da succinilcolina (es. *Midarine*, 1 mg/kg) ha un recupero neuromuscolare spontaneo e un costo di 0,34 euro.

Principio attivo	Dose intubazione/pz	Costo fiala in Euro (prezzi ex-factory)
Succinilcolina 100 mg/2ml	1fl 1 mg/kg (1 fl)	0,20
Cisatracurio 10 mg/fl	0,15 mg/kg (1 fl)	5,68
Mivacurio 10 mg/fl	0,2 mg/kg (1-2 fl)	2,45
Vecuronio 10 mg/fl	0,08-0.1 (1 fl)	4,61
Rocuronio 50 mg/5ml 10fl	0,6 mg/kg (1 fl)	2,75

Principio attivo	Dose/ pz (70 kg)	Costo fiala in Euro
Neostigmina 0,5 mg/ml 6fl	<b>4-6 fl</b>	<b>0,11</b>
Atropina 1 mg/fl	1 fl	0,074
Sugammadex 100 mg/2ml (10fl)	2-16 mg/kg (1-6 fl da 200 mg)	

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

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

### MOTIVAZIONI

Esclusivamente nell'antagonismo del blocco neuromuscolare d'emergenza.

### 10. BIBLIOGRAFIA

1. Sugammadex. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Miorilassanti. *Guida all'uso dei Farmaci*. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) anno 2008 n. 5, pag. 290;
3. Plaud B et al. reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110:284-94.
4. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Bridion. Scientific Discussion: 59 pages. Procedure No. H/C/885 published 30/09/08.
5. Lee C et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110:1020-25.
6. Perry JJ et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2008; Issue 2, No CD002788.
7. Mallon WK et al. Rocuronium vs. succinylcholine in the emergency department: a clinical appraisal. *J Emerg Med* 2009; 37:183-8.
8. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anaesthesiology? *Anesth Analg* 2007; 104:477-8.
9. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104:575-81.
10. Hemmerling TM. Sugammadex: good drugs do not replace good practice. *Anesth Analg* 2007; 105:1506.
11. Donati F. Sugammadex: an opportunity for more thinking or more cookbook medicine? *Can J Anesth* 2007; 54:689-95.