



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

SUGAMMADEX

Luglio 2010

## Sugammadex

### Indicazioni registrate

“Inversione del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio o vecuronio. Per la popolazione pediatrica: sugammadex è raccomandato solo per l’inversione di routine del blocco indotto da rocuronio in bambini e adolescenti”.

### Meccanismo d’azione

Sugammadex é una ciclodestrina modificata che lega in modo selettivo i bloccanti neuromuscolari steroidei (rocuronio, vecuronio) con cui genera un complesso molto stabile. Sottraendo tali bloccanti dal compartimento plasmatico, e riducendone la concentrazione a livello della placca neuromuscolare, è in grado di accelerare il recupero neuromuscolare.

### Inquadramento generale

I bloccanti neuromuscolari (*NeuroMuscular Blocking Agents o NMBA*) 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, gli NMBA vengono distinti in depolarizzanti e non depolarizzanti.

La succinilcolina agisce mimando l’azione dell’acetilcolina (il neurotrasmettitore naturale che determina l’attivazione della placca neuromuscolare): innesca il meccanismo di 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 antagonizzarlo e, quindi, il recupero può essere soltanto spontaneo per effetto delle pseudocolinesterasi plasmatiche.

I NMBA non depolarizzanti agiscono bloccando in maniera competitiva i recettori nicotinici dell’acetilcolina: a questa categoria appartengono i farmaci steroidei (vecuronio e rocuronio) e i benzilisochinolinici (atracurio, cisatracurio, mivacurio). Presentano un effetto prolungato e devono essere antagonizzati rapidamente in caso di intubazione difficile imprevista e impossibilità a ventilare il paziente (*Cannot Intubate, Cannot Ventilate o CICV*) e al termine dell’intervento per ripristinare la respirazione spontanea.

La valutazione clinica del recupero neuromuscolare (per esempio la capacità di tenere la testa o la gamba sollevata per 5 secondi, capacità di restituire la stretta di mano per 5 secondi) non è spesso sufficiente a rilevare con sufficiente sensibilità la PORC (*Post-Operative Residual Curarization*). E’ quindi fortemente raccomandato il monitoraggio strumentale: la tecnica più utilizzata è il *Train-Of Four ratio* (TOF) basata su misurazioni del libero movimento del pollice. Consiste nella somministrazione di 4 stimoli sopramassimali ogni 0,5 secondi: in condizioni normali le 4 contrazioni evocate sono di intensità uguale, mentre in presenza di un blocco non depolarizzante avviene una riduzione sequenziale della loro ampiezza. Il *TOF ratio* è il rapporto tra la 4° e la 1° contrazione (T4/T1). Il blocco neuromuscolare, e la conseguente PORC, vengono solitamente considerati risolti quando il *TOF ratio* è  $> 0,9$ .

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<sup>1,2,3</sup>.

### Trattamenti di riferimento disponibili

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) per la prevenzione di bradicardia, scialorrea e altri effetti muscarinici indotti dall’anticolinesterasico.

### Evidenze disponibili e loro trasferibilità

Esistono 4 studi clinici randomizzati e controllati (RCT)<sup>4</sup> di fase III condotti in differenti *setting* anestesiológicos: 1) inversione del blocco neuromuscolare moderato, 2) inversione del blocco neuromuscolare profondo 3) inversione immediata.

Il primo studio ha confrontato il tempo di recupero dal **blocco neuromuscolare moderato** mediante sugammadex 2 mg/kg o neostigmina (associata a 0,5 mg/ml di glicopirrolato) alla ricomparsa del T2.

L'endpoint primario consisteva nel tempo intercorso tra la ricomparsa di T2 e il recupero del TOF (*Train Of Four*) a 0,9 dopo somministrazione di rocuronio 0,6mg/kg o di vecuronio 0,1 mg/kg. Il tempo di recupero (mediana) si è dimostrato significativamente più breve con sugammadex rispetto a neostigmina: rispettivamente 1,4 vs 17,6 minuti dopo rocuronio e 2,1 vs 18,9 minuti dopo vecuronio.

Anche il secondo RCT ha messo a confronto il tempo di recupero dal blocco neuromuscolare moderato somministrando sugammadex 2 mg/kg o neostigmina 50 mcg/kg alla ricomparsa di T2 e misurando il recupero del TOF a 0,9 dopo somministrazione di rocuronio 0,6 mg/kg oppure cisatracurio 0,15 mg/kg. I pazienti nel gruppo rocuronio + sugammadex hanno mostrato un tempo di recupero significativamente più breve (1,9 minuti) rispetto ai pazienti del gruppo cisatracurio + neostigmina (7,2 minuti).

L'inversione del **blocco neuromuscolare profondo** è stata valutata somministrando sugammadex 4 mg/kg o neostigmina 70 mcg/kg alla ricomparsa di 1-2 PTC (Conta Post-Tetanica<sup>a</sup>) dopo l'ultima dose di rocuronio 0,6mg/kg o vecuronio 0,1 mg/kg. Il tempo di recupero del TOF 0,9 è stato significativamente più veloce nel gruppo rocuronio-sugammadex (2,7 minuti) rispetto al gruppo rocuronio-neostigmina-glicopirrolato (49 minuti), e nel gruppo vecuronio-sugammadex (3,3 minuti) rispetto al gruppo vecuronio-neostigmina-glicopirrolato (49,9 minuti).

L'**inversione immediata** è stata valutata confrontando i tempi di recupero dal blocco neuromuscolare ottenuto con succinilcolina e con alte dosi di rocuronio 1,2 mg/kg (necessarie per poter ottenere condizioni di intubazione paragonabili a quelle che si hanno dopo somministrazione di succinilcolina) seguito dopo 3 minuti da sugammadex 16 mg/kg. Sono stati valutati i tempi di recupero del T1 al 10% e al 90%. Il tempo medio di recupero di T1 10%, che costituiva l'endpoint primario, è risultato significativamente inferiore per rocuronio + sugammadex (4,2 minuti) rispetto a succinilcolina (7,1 minuti). Anche il recupero di T1 90% è risultato essere significativamente più veloce con rocuronio + sugammadex (5,7 minuti) rispetto a succinilcolina (10,7 minuti).

La *Cochrane Review*<sup>5</sup> del 2009 intitolata “*Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade*” che ha analizzato 18 RCT e 1321 pazienti, conclude che il farmaco ha dimostrato di essere più efficace del placebo e della neostigmina nell'antagonizzare il blocco neuromuscolare indotto dai NMBA steroidei con analogo profilo di sicurezza (<1% di eventi avversi gravi). La revisione conclude con la necessità di studi di conferma eseguiti su popolazioni più vaste.

Due trial randomizzati successivi alla *Cochrane Review* confermano i dati degli studi registrativi:

1) Duvaldestin et al: A randomized, dose response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium or vecuronium induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2010 Jan 110(1) 74-82.

2) Khuenl-Brady et al: Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010 Jan 110(1) 64-73

Il documento NHS Scotland<sup>6</sup> pubblicato in Febbraio 2009 dal titolo “*ADVISE: Sugammadex is accepted for restricted use within Scotland for the immediate reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade*” raccomanda l'utilizzo del farmaco nell'inversione immediata del blocco neuromuscolare limitatamente all'adulto. Ne limita quindi l'indicazione alle condizioni di emergenza.

### Popolazione pediatrica

Solo 20 bambini (2-11 anni) sono stati trattati con sugammadex a diverse dosi e 4 con placebo. Le ADR più frequenti sono state vomito, che si è verificato in 9 soggetti con sugammadex e in 2 con placebo e dolore postoperatorio (6 vs 1). Negli adolescenti (25 trattati con il farmaco e 6 con placebo), il più frequente evento avverso è stato il dolore post operatorio (11 con sugammadex vs 3 con placebo), vomito (6 vs 3) e nausea (5 vs 1). Il *Risk Management Plan* prevede la conduzione di uno studio su soggetti pediatrici, che tuttavia non

<sup>a</sup> Modalità di stimolazione 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).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

risulta in corso. Negli studi su ratti é stata osservata una ritenzione del composto nel tessuto osseo e nei denti, probabilmente a causa del legame con l'idrossiapatite, che é la matrice inorganica di questi tessuti. In ratti giovani é stato osservato nei denti uno sbiancamento e danni alla formazione dello smalto, ma a livelli di esposizione superiori di 48-480 volte l'esposizione clinica a 4 mg/kg. Quindi sono necessari ulteriori dati prima di utilizzare il farmaco nella popolazione pediatrica (Dialogo sui farmaci, n. 1/2010).

### Sicurezza

Gli studi mettono in evidenza una buona tollerabilità del farmaco, analoga a quella dei trattamenti attualmente disponibili. Poiché negli studi condotti sono stati registrati eventi di allungamento del tratto QT, che tuttavia non hanno portato a torsioni di punta, occorre prestare attenzione qualora si intendano somministrare farmaci che influiscono sul tratto QT.

### Costi

Confezione miorilassanti	Dose intubazione/pz	Costo fiala in Euro (EF)
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

Confezione antagonisti	Dose/ pz (70 kg)	Costo fiala in Euro (EF)
Neostigmina 0,5 mg/ml 6fl	4-6 fl	0,11
Atropina 1 mg/fl	1 fl	0,074
Sugammadex 100 mg/2ml (10fl)	2-16 mg/kg (1-6 fl da 200 mg)	73,4

### Conclusioni

Nell'inversione del blocco moderato e profondo, il sugammadex ha dimostrato di determinare una riduzione statisticamente significativa del tempo intercorso dalla sua somministrazione al raggiungimento del recupero neuromuscolare ( $T_4/T_1=0,9$ ) rispetto alla neostigmina, tuttavia ad oggi non è possibile stabilire se tale riduzione determini un reale vantaggio clinico nella chirurgia elettiva mentre ciò che risulta evidente è la notevole differenza in termini di prezzo (a favore della neostigmina) rispetto ai trattamenti di uso consolidato.

Il sugammadex può tuttavia risultare utile qualora si renda necessaria una rapida inversione del blocco neuromuscolare, dopo somministrazione di rocuronio, nelle seguenti situazioni cliniche:

- antagonismo in emergenza in caso di intubazione difficile nella *Rapid Sequence Induction* (RSI);
- RSI in urgenza per i pazienti in cui l'impiego della succinilcolina sia controindicato o che sono a rischio di sviluppare reazioni avverse gravi in quanto affetti da iperpotassiemia, ferite gravi, ustioni gravi, grave degenerazione muscolare, miastenia e sindromi miasteniformi, malattie neuromuscolari, anamnesi personale o familiare di ipertermia maligna, atipia ereditaria della colinesterasi o con bassi livelli plasmatici di colinesterasi, obesi (BMI > 35) e BPCO severa (III e IV stadio).

La CRF esprime quindi parere favorevole all'inserimento del sugammadex nel PTR restringendone l'impiego alle sole condizioni di emergenza (punto a) e urgenza (punto b) sopra menzionate.

L'impiego nella popolazione pediatrica è sconsigliato salvo casi di assoluta necessità stante i pochi dati di efficacia disponibili e le incertezze sul profilo di sicurezza in questa categoria di pazienti.

Le farmacie ospedaliere delle Aziende che avranno inserito nei Prontuari locali il Sugammadex dovranno assicurare l'uso di emergenza secondo le modalità e i dosaggi previsti nel documento.

L'impiego in urgenza del farmaco dovrà essere tempestivamente seguito da una relazione sulle circostanze cliniche dell'utilizzo.

**Bibliografia**

1. Eriksson LI et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechano myography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43
2. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis in respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49: 455-462
3. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7
4. EMEA, Assessment report for Bridion. Doc. Ref.: EMEA/CHMP/317523/2008
5. Abrishami A, Ho J Wong J, Yin L, Chung F Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade (review) The Cochrane Collaboration 2009
6. NHS Sugammadex 100 mg/ml solution for injection 9 febbraio 2009

Documento approvato nella seduta CRF del 22 luglio 2010