

# SUGAMMADEX

## para reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
9/11/2009

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Sugammadex (Bridion®)

**Indicación clínica solicitada:** Reversión del efecto de los relajantes musculares rocuronio y vecuronio.

**Autores / Revisores:** M<sup>a</sup> del Rocío Castaño Lara, Isabel Moya Carmona, M<sup>a</sup> del Pilar González Macías, Emilio Alegre del Rey, Juan Manuel Borrero Rubio y M<sup>a</sup> del Mar Galindo Rueda. Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Sugammadex

**Nombre comercial:** Bridion®

**Laboratorio:** Schering Plough

**Grupo terapéutico:** V03AB Denominación: Antídotos Código ATC:V03AB35

**Vía de administración:** intravenosa

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** Centralizada (EMA).

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis			Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Bridion	100mg/mL	solución inyectable vial 2 mL	10	603080	76,96 €
Bridion	100mg/mL	solución inyectable vial 5 mL	10	603081	192,4 €

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes. Forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio presentes en plasma y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio o Vecuronio.

Para la población pediátrica sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio. Fecha aprobación:14/10/2008

EMA: Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio o Vecuronio.

Para la población pediátrica sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio. Fecha aprobación: 25/07/2008

FDA: No autorizado

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir, independientemente del régimen de anestesia aplicado.

##### Reversión de rutina:

Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del conteo post-tetánico (PTC) tras el bloqueo. Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio.

##### Reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio:

Se recomienda administrar una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

No existen datos disponibles para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio.

##### Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso excepcional de que se volviera a producir un bloqueo post-operatorio después de la administración de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda administrar otra dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Después de la segunda dosis de sugammadex, se deberá monitorizar estrechamente al paciente, para comprobar la recuperación sostenida de la funcionalidad neuromuscular.

##### Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex:

Debe respetarse un tiempo de espera de 24 horas desde la administración del tratamiento con sugammadex.

#### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

Insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  y  $< 80$  ml/min): Se recomiendan las mismas dosis que en caso de funcionalidad renal.

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática de leve a moderada: no se requieren ajustes de dosis porque sugammadex se elimina principalmente por vía renal.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser tratados con mucha precaución

##### **Pacientes de edad avanzada:**

Aunque los tiempos de recuperación en personas de edad avanzada tienden a ser más lentos, deben seguirse la mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para adultos

##### **Pacientes obesos:**

En pacientes obesos se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que en adultos.

**Población pediátrica:** Los datos en población pediátrica son limitados

- Niños y adolescentes: para la reversión de **rutina** del bloqueo inducido por rocuronio cuando reaparece el T2 en niños y adolescentes (2-17 años) se recomienda la administración de 2 mg/kg de sugammadex. No se ha investigado la utilización de este medicamento en otras situaciones de reversión de rutina y por tanto, no se recomienda hasta que se disponga de más datos.

No se ha investigado la reversión **inmediata** en niños y adolescentes y por tanto, no se recomienda.

- Recién nacidos a término (neonatos) y niños pequeños: no se recomienda el uso de sugammadex en recién nacidos a término y niños pequeños al no haber sido evaluada la seguridad y la eficacia en estos grupos de pacientes.

**Forma de administración**

Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en una única inyección en bolus. La inyección en bolus debe administrarse rápidamente, en un intervalo de 10 segundos directamente en una vena o una vía intravenosa preexistente.

**4.4 Farmacocinética.**

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se han calculado a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex no complejadas y las sí complejadas.

**Distribución:**

El volumen de distribución de sugammadex en estado estacionario es de aproximadamente 11 a 14 litros.

Ni el sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos.

Sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosificación de 1 a 16 mg/kg, cuando se administra por vía intravenosa en bolus.

**Metabolismo:**

En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron metabolitos de sugammadex y la única vía de eliminación observada fue la excreción renal del producto inalterado.

**Eliminación:**

La semi-vida de eliminación (t<sub>1/2</sub>) de sugammadex en adultos es de 1,8 horas y el aclaramiento plasmático se estima en 88 ml/min. Más del 90 % de la dosis se excreta antes de 24 horas. El 96 % de la dosis fue excretado en orina del que al menos un 95 % era sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue del 0,02 % de la dosis.

**4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.**

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	SUGAMMADEX	NEOSTIGMINA (+ atropina)	EDROFONIO, BROMURO (+ atropina)
Presentación	100 mg/ml vial: 2 ml y 5 ml	Neostigmina Braun® amp 0.5mg/ml	Anticude® 25mg 2amp 2ml
Posología	Reversión de rutina: 2 ó 4 mg/Kg Reversión inmediata: 16 mg/Kg	Vía IV: 1 a 3mg	Vía IV: 0,3-0,7mg/Kg
Características diferenciales	No necesita administrarse con anticolinérgicos.	Deben administrarse junto con un anticolinérgico.	Deben administrarse junto con un anticolinérgico.

Bloqueantes musculares. Características comparadas de medicamentos similares <sup>2</sup>				
Nombre	CISATRACURIO	ATRACURIO	ROCURONIO	VECURONIO
Presentación	2 mg/ml y 5 mg/ml	10 mg/ml	10 mg/ml	10 mg / amp.
Posología	DE95=0.05 mg/kg	DE95=0.25 mg/kg	DE95=0.25 mg/kg	DE95=0.05 mg/kg
Características diferenciales	Inicio 5-6 min Duración 60 min Metabolismo mediante reacción de Hofmann	Inicio 3-4 min Duración 50 min Metabolismo mediante reacción de Hofmann	Inicio 90 seg Duración 25 min Elim. Biliar/Renal	Inicio 3 min Duración 25-30 min Elim. Biliar

**5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

**5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMEA 2008 pero no del informe CEDER de la FDA (no aprobado). En el informe EPAR se describen cuatro ensayos pivotaes fase III.

Para realizar la evaluación se han considerado los ensayos clínicos en fase III (los cuatro pivotaes).

Se presentan como Anexos al final del informe, varias tablas en las que aparecen los resultados de otros ensayos no pivotaes.

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### • Reversión de rutina: bloqueo neuromuscular profundo

**Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**

**Referencia:** [Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG.](#) Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. Noviembre 2008;109(5):816-24<sup>3</sup>

Se describe la eficacia de sugammadex frente a la neostigmina en el bloqueo neuromuscular con rocuronio.

-Nº de pacientes: 74

-Diseño: fase III, aleatorizado, grupos paralelos, multicéntrico, ciego para los asesores de seguridad.

-Tratamiento grupo activo: Rocuronio (intubación y mantenimiento)+4mg/kg sugammadex

-Tratamiento grupo control: Rocuronio(intubación y mantenimiento)+ 70 mcg/kg neostigmina

-Criterios de inclusión: mayor de 18 años, clase ASA I-IV, intervenidos con anestesia general en decúbito supino y requieran rocuronio para la intubación y relajación muscular.

-Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos u otros fármacos usados en anestesia y mujeres embarazadas, que den el pecho y en edad fértil que utilicen solo anticonceptivos hormonales o que no utilicen un método adecuado de contracepción. También todos los que hubieran participado en un ensayo clínico 30 días antes del comienzo de este ensayo y todos aquellos que hayan tomado medicación que altere la función muscular (magnesio, anticonvulsivantes, antibióticos).

- Pérdidas: 11 de 48 en el brazo de sugammadex (30%) y 3 de 40 en de neostigmina (8%).

-Tipo de análisis: por intención de tratar.

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio Bloqueo profundo	Sugammadex N (37)	Neostigmina N (37)	RAR o Diferencia riesgo absoluto (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal (mediana)min -TOF ratio to 0.9	2.7	49.0	46.3	<0.001	No procede
Resultados secundarios de interés					
-TOF ratio to 0.8	2.3	40.9	38.6	<0.001	No procede
-TOF ratio to 0.7	1.8	32.1	30.3	<0.001	"
-Extubación traqueal antes de la URP*	70%	59%	11% (-38% a +16%)	NS	"
-Nivel 5-s head lift test*	33 de 34 (97%)	28 de 30 (93%)	-3.7% (-14 a +7)	NS	"
-No tenían signo de debilidad muscular*	31 de 34 (91%)	25 de 30 (83%)	-7.8 (-24 a +9)	NS	"

\*Se miden cuando el paciente se considera cooperador.

**TOF (T4/T1)** = tren de cuatro: tras la administración de cuatro estímulos de 2 Hz (a intervalos de 0.2 seg.) se produce una contracción. La diferencia en la amplitud de la cuarta respuesta en relación con la primera es lo que se denomina cociente T4/T1 o TR. En ausencia de bloqueo la amplitud de la contracción es la misma (TOF=0,9) y en presencia de bloqueante no despolarizante el cociente disminuye (TOF<0,9).

**SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ASA:** Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. Va desde la clase I (paciente saludable) a la clase V (paciente moribundo).

### Reversión de rutina: bloqueo neuromuscular moderado

**Referencia:** [Khuenl-Brady KS, Wattel M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JJ, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA.](#) "Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine". *Anesth Analg*. 2009.<sup>4</sup>

Se compara la reversión producida por sugammadex y la producida por neostigmina en el bloqueo por vecuronio

-Nº de pacientes: 100 randomizados, 93 tratados.

-Diseño: Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, control activo, multicéntrico, ciego para los asesores de seguridad.

-Criterios de inclusión: mayor de 18 años, clase ASA I-III, índice, programados para una intervención quirúrgica en decúbito supino y requieran intubación traqueal.

-Tratamiento grupo activo: Vecuronio (intubación y mantenimiento)+2mg/kg sugammadex  
-Tratamiento grupo control: Vecuronio (intubación y mantenimiento)+50 mcg/kg neostigmina  
-Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos u otros fármacos usados durante la anestesia general y mujeres embarazadas, en época de lactancia y en edad fértil que utilicen sólo anticonceptivo hormonal o no utilicen un método adecuado de contracepción. También todos los que hubieran participado previamente en un ensayo clínico con sugammadex y todos aquellos que hayan tomado medicación que altere la función muscular.  
-Pérdidas: En el grupo de sugammadex hubo 3 (6%) y en el brazo de neostigmina 4 (8%). Las razones fueron similares en ambos grupos.  
-Tipos de análisis: por intención de tratar.

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Sugammadex</b>	<b>Neostigmina</b>	<b>RAR o</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC</b>
<b>Bloqueo profundo con vecuronio</b>	<b>N (48)</b>	<b>N (45)</b>	<b>Diferencia riesgo</b>		<b>95%)</b>
			<b>absoluto (IC95%)</b>		
Resultado principal (mediana) - TOF ratio to 0.9	2.1	18.9	16,8	<0.000 1	No procede
Resultados secundarios de interés					
-TOF ratio to 0.8	1.9(N=46)	10.8(N=42)	8.9	<0.000	No
-TOF ratio to 0.7	1.6(N=46)	6.4(N=43)	4.8	1	procede
-Estado de conciencia*	60.4%	57.8%	-2.6% (-25 a 19.80)	<0.000	"
- Nivel 5-s head lift test *	98%	87%	-11%(22.74 a 0.74)	1	"
-Debilidad general muscular*				NS	"
*Medidos antes de transferirlos a la sala del despertar. No hubo diferencias antes de darles el alta de la sala del despertar.	100%	100%	0	NS	"
				NS	"

**Referencia:** Flockton EA, Mastroradi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhor RK, Aguilera L, Giunta FG, Meiselman C, Pines ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*. 2008 May;100(5):622-30. Epub 2008 Apr 2<sup>5</sup>

**Breve descripción** del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:  
-Nº de pacientes: 84 randomizados, 73 tratados.  
-Diseño Ensayo en fase IIIa, randomizado, ciego para los asesores de seguridad, multicéntrico, de noviembre de 2005 a mayo de 2006:  
-Tratamiento grupo activo: Rocuronio (intubación y mantenimiento)+2mg/kg sugammadex  
-Tratamiento grupo control: Cisatracurio (mantenimiento)+50 mcg/kg neostigmina  
-Criterios de inclusión: mayores de 18 años, clasificación ASA I-III y pendientes de cirugía en posición decúbico supino, con anestesia general y relajación muscular.  
-Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos, bloqueantes neuromusculares u otros fármacos usados durante la anestesia general. Pacientes que recibieran antibióticos, anticonvulsivantes o magnesio que interfieren en la acción de los bloqueantes así como todos aquellos que hayan participado en ensayos previos con sugammadex u otros fármacos 30 días antes de la inclusión en la ensayo. También mujeres embarazadas, en época de lactancia y en edad fértil que utilicen sólo anticonceptivo hormonal o no utilicen un método adecuado de anticoncepción.  
-Pérdidas: en la rama del sugammadex fueron 8 (20%) y en la de la neostigmina 9 (20,5%). Las causas fueron similares en ambos grupos.  
-Tipo de análisis: por intención de tratar.

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Rocuronio/</b>	<b>Cisatracurio/</b>	<b>RAR o</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC</b>
	<b>Sugammadex</b>	<b>Neostigmina</b>	<b>Diferencia riesgo</b>		<b>95%)</b>
	<b>N (nº 34)</b>	<b>N (nº 39)</b>	<b>absoluto (IC95%)</b>		
Resultado principal (mediana) -TOF de 0.9*	1.9	7,2	5,3	<0.0001	No procede
No hay diferencia entre los que sólo recibieron una dosis (n=17) de los que necesitaron otra de mantenimiento (n=15)					
Resultados secundarios de interés					
-TOF de 0.7	1.4 (N=32)	5.1 (N=36)	3.7	<0.0001	No
-TOF de 0.8	1.6 (N=32)	6.5 (N=36)	4.9	<0.0001	procede
-Signos clínicos: porcentaje de pacientes despiertos y orientados antes de pasar a la sala de despertar.	65%	69%	4% (-1.69 a 26.69)	NS	"
-Signos clínicos: porcentaje de pacientes despiertos y orientados antes del alta de la sala de despertar.	94%	95%	1%(-10.02 a 12.02)	NS	"

## Reversión inmediata en bloqueo profundo

**Referencia:** Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. "Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium". *Anesthesiology* 2009 May;110(5):1020-5.<sup>6</sup>

Se describe el tiempo que tarda sugammadex en revertir el bloqueo inducido por rocuronio comparado con la recuperación espontánea por la succinilcolina.

- Nº de pacientes: 115 randomizados, 110 tratados.
- Diseño: Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, multicéntrico, ciego para los asesores de seguridad. Conocido como estudio "Spectrum".
- Tratamiento grupo activo: Rocuronio (intubación)+16 mg/kg sugammadex
- Tratamiento grupo control: Succinilcolina (intubación)+ reversión espontánea
- Criterios de inclusión: edad comprendida entre 18 y 65 años, clase ASA I-II, índice de masa corporal menor de 30Kg/m<sup>2</sup>, programados para una intervención quirúrgica de corta duración en decúbito supino y que requieran intubación traqueal.
- Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos u otros fármacos usados durante la anestesia general y mujeres embarazadas, que den el pecho y en edad fértil que no utilicen un método adecuado de contracepción. También todos los que han participado en un ensayo clínico 30 días antes del comienzo de este ensayo. También quedan excluidos todos aquellos que hayan tomado medicación que altere la función muscular (magnesio, anticonvulsivantes, antibióticos) y los que hayan sufrido infarto de miocardio en el año previo o tengan enfermedad isquémica cardiaca.
- Pérdidas. En el brazo de rocuronio/sugammadex se perdieron 3 (5%) pacientes y en el brazo de succinilcolina 5 (9%): Hubo dos pacientes que recibieron rocuronio/sugammadex por error y murieron.
- Tipos de análisis: por intención de tratar.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio Bloqueo profundo con rocuronio	Rocuronio/ sugammadex N (55)	Succinilcolina N (55)	Diferencia riesgo absoluto	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal (mediana) - T1 al 10% (intervalo)	4,2	7.1	2.9 min	<0.0001	No procede
Resultados secundarios de interés -Ti al 90%	6.2	10.9	4.7 min	<0.0001	No procede
-Signos clínicos:	-	-	Sin diferencias		

T1: tiempo necesario desde la administración de rocuronio o succinil colina hasta alcanzar una T1 definida.

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El principal problema es el "no ciego". Por la imposibilidad de realizar este ensayo como doble ciego es probable que se haya producido sesgo a favor del medicamento evaluado a pesar de que la variable principal es objetiva.

Entre los ensayos pivotaes en el de bloqueo profundo hay una gran diferencia entre el número de pacientes que abandonan el brazo de sugammadex (30%) y el de neostigmina (8%) por mayor número de problemas con el TOF-Watch® y por otras causas no conocidas. En el ensayo pivotal en bloqueo neuromuscular moderado en el que compara rocuronio/sugammadex con cisatracurio/neostigmina, hay un alto porcentaje de pérdidas (20%) en los dos brazos.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Los criterios de selección de los pacientes parecen adecuados y se podrían extrapolar a los de la práctica clínica, aunque faltan datos en niños y los datos en pacientes clase ASA IV son escasos, sólo representados en bloqueo profundo, aunque este tipo de pacientes es poco previsible en cirugía, por lo que requiere monitorización más específica.

-Relevancia clínica de los resultados:

La diferencia en el tiempo reversión del bloqueo profundo sí es relevante (46.3min), pero en el bloqueo moderado esta misma diferencia no es relevante (16,8 min). Tampoco es relevante el tiempo ganado en la reversión inmediata del bloqueo profundo frente a succinilcolina (2.7 min) excepto en los casos en los que se vea comprometida la vida del paciente.

Ver en el anexo:

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se dispone de una revisión de la Cochrane Library publicada en el mes de Octubre de 2009:

“Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade” Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F.

En ella se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (18 ECAs) en pacientes adultos (1321 pacientes) en los que sugammadex fue comparado con placebo y otro fármaco, o en los que diferentes dosis de sugammadex fueron comparadas entre ellas. Se excluyeron los ensayos no aleatorizados y los estudios en voluntarios sanos.

Los resultados sugieren que comparado con placebo o neostigmina, sugammadex puede revertir el bloque neuromuscular inducido por rocuronio más rápido independientemente de la profundidad del bloqueo. El número de ensayos fue muy limitado para vecuronio y pancuronio. Esta revisión concluye que sugammadex ha mostrado efectividad en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Scottish Medicines Consortium**

Señalan que sugammadex, administrado después de rocuronio o vecuronio, ha demostrado una reversión del bloqueo neuromuscular más rápida comparado con un agente anticolinesterásico, y que cuando se administra con rocuronio en inducción de secuencia rápida, la media de tiempo de recuperación fue más rápida que cuando se usaba suxametonio.

Sin embargo, apuntan que sugammadex no es efectivo con atracurio o cisatracurio, usados comúnmente en la práctica en Escocia, y que podría producirse en consecuencia un aumento de la utilización de rocuronio y vecuronio.

También señalan que en reversión inmediata, puede ser una alternativa a suxametonio en el caso de pacientes en los que esté aumentado el riesgo de efectos adversos graves.

Para finalizar, hacen alusión al debate que se establece en torno al impacto que sugammadex puede tener en la práctica clínica entre los que preconizan un uso más o menos restringido.

Este organismo concluye que “sugammadex se acepta como uso restringido para la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en adultos” y no recomiendan el uso de sugammadex para la reversión rutinaria del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos, niños o adolescentes, debido a que el laboratorio no presentó un informe económico suficientemente robusto.

- **Horizon Scanning Technology Centre**

Este organismo del Reino Unido, especula sobre el posible impacto de este fármaco en anestesiología al reducir la morbilidad, posiblemente, con menos efectos adversos después de la cirugía, y por permitir una recuperación más rápida de la anestesia. Además reduciría la necesidad de ciertos recursos aunque aumentaría el coste con respecto a su alternativa actual.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los datos de seguridad de sugammadex provienen de 24 ensayos clínicos (de los cuales 14 son Fase II y 10 Fase III) en los que se incluyen 1.713 pacientes.

La reacción adversa notificada más frecuentemente fue la disgeusia (sabor metálico o amargo) y se observó principalmente tras dosis iguales o superiores a 32 mg/kg de sugammadex, en 1/10 pacientes.

Los más graves fueron las complicaciones de la anestesia tales como movimiento de las extremidades o del cuerpo, tos, espasmos faciales o succión del tubo endotraqueal que se dieron entre 1/100 a 1/10 pacientes. Del total de 1.713 pacientes tratados con sugammadex a las dosis indicadas, 4 experimentaron recurrencia del bloqueo neuromuscular.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco sugammadex en 640 pacientes incluidos en 10 estudios controlados, con 140 pacientes tratados con placebo, para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. La incidencia de reacciones adversas son similares con ambos bloqueantes neuromusculares. Entre ellos se presentan diferencias significativas en los casos siguientes: alteraciones del sistema nervioso, molestias gastrointestinales, complicaciones de la anestesia, complicaciones de la vía respiratoria durante la anestesia y reacciones de hipersensibilidad.

<b>Referencia:</b>				
<i>Estudios en fase I-III comparados con placebo. Reacciones adversas totales.</i>				
<b>Resultados de seguridad</b>				
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Sugammadex N (nº 640)</b>	<b>Placebo N (nº 140)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
-Alteración del sistema nervioso (disgeusia)	19%	4%	-15% (19.45% a -10.55%)	-7 (-9.48 a -5.14)
-Molestias gastrointestinales	13%	3%	-10% (-13.84% a -6.16%)	-10 (-16.24 a -7.22)
-Complicaciones de la anestesia <sup>1,4</sup>	8%	1%	-7% (23.10% a -10.34%)	-14 (-23.10 a -10.34)
-Complicaciones de la vía respiratoria de la anestesia <sup>3</sup>	1%	0%	-1% (-1.77% a -0.23%)	-100 (-436.4 a -56.47)
-Reacción de hipersensibilidad <sup>2</sup>	1%	0%	-1% (-1.77% a -0.23%)	-100 (-436.4 a -56.47)

<sup>1</sup>Las complicaciones de la anestesia se refieren a la recuperación de la función neuromuscular, durante la anestesia o la cirugía, tales como movimiento de las extremidades o del tronco, tos, espasmos faciales o succión del tubo endotraqueal.

<sup>2</sup>Un total de siete pacientes en los ensayos clínicos fueron identificados con síntomas clínicos que podrían ser indicativos de una hipersensibilidad a sugammadex. De ellos, dos pacientes dieron positivo al test intradérmico con sugammadex. Ya que se trataba de una primera exposición a sugammadex, podría considerarse que una previa exposición a otro compuesto relacionado estructuralmente con él como otra ciclodextrina o antibióticos beta- lactámicos pudiera haber sido el causante de una hipersensibilidad cruzada. No hay datos clínicos hoy día que apoyen esta teoría. Por ello, estudios de farmacovigilancia son necesarios para detectar posibles reacciones adversas de hipersensibilidad tan poco frecuentes.

<sup>3</sup>La neostigmina ha tenido mayor porcentaje (2%) de complicaciones respiratorias que el sugammadex (1%) en ensayos en fase III donde han sido comparados.

<sup>4</sup>No se han encontrado diferencias en los ensayos que comparan Sugammadex con neostigmina.

Se produjeron un total de 135 reacciones adversas graves (6% con sugammadex y 1% con placebo), de las que 122 aparecieron después de la administración del producto, pero sólo 8 fueron imputadas a sugammadex tanto por el investigador como por el laboratorio. No hubo muertes. Se produjeron 3 casos de aumento del intervalo QT (más uno en el grupo placebo), hipotensión y dificultad respiratoria un día después de la administración. El paciente que sufrió

la hipotensión fue posteriormente diagnosticado de insuficiencia respiratoria y fibrilación atrial. Un paciente sufrió un fallo cardiaco grave después de la administración de sugammadex.

#### Sugammadex/Neostigmina

No hubo diferencias significativas en las reacciones adversas entre el grupo con sugammadex y el grupo control con neostigmina, ni tampoco entre estos y el bloqueante neuromuscular utilizado (rocuronio o vecuronio), aunque el porcentaje de reacciones adversas fue algo superior en el grupo que utiliza rocuronio independientemente del fármaco utilizado para la reversión.

En cuanto a las reacciones adversas graves se produjeron en el 3% del grupo tratado con sugammadex y en el 4% con neostigmina. El 2% en ambos grupos se debieron a heridas, envenenamiento y complicaciones comunes del procedimiento. Ninguna de estas reacciones fue imputada a sugammadex por el investigador.

### **6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.**

No procede

### **6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

- Los resultados de la revisión Cochrane muestran que las reacciones adversas graves ocurrieron en menos de un 1% de todos los pacientes que recibieron el fármaco. No hubo diferencias significativas entre sugammadex y placebo en términos de prevalencia de eventos adversos relacionados con el fármaco (RR 1.20, 95% CI 0.61 to 2.37; P = 0.59, I(2) = 0%, 5 ECAs). Por otra parte, en referencia a las reacciones adversas, no se encontraron diferencias significativas entre sugammadex y neostigmina (RR 0.98, 95% CI 0.48 to 1.98; P = 0.95, I(2) = 43%, 3 ECAs)

La revisión Cochrane anteriormente citada concluye con la no evidencia de diferencias en cuanto al perfil de efectos indeseables entre sugammadex, placebo o neostigmina. Estos resultados deben ser confirmados por futuros ensayos sobre una población de mayor y enfocada en variables relacionadas con el paciente.

- El informe “Scottish Medicines Consortium” señala que la población en estudio sometida a sugammadex (1713 personas) no es suficiente para detectar reacciones adversas infrecuentes como las de hipersensibilidad y que sólo hay un paciente grave (clase ASA IV) incluido en los ensayos.

### **6.4. Precauciones de empleo en casos especiales**

-Precauciones en pediatría:

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es similar al de adultos.

En un ensayo en fase III los investigadores imputaron varias reacciones adversas a sugammadex:

-vómitos leves (población de 2 a 17 años y una dosis de 2mg/Kg)

-espasmos musculares, sofocos, parestesia (población de 12 a 17 años en dosis de 0.5, 2 y 1mg/Kg respectivamente)

-Complicaciones pulmonares:

Durante un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se notificaron dos casos de broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento y no se puede descartar completamente la existencia de una relación causal.

-Embarazo y lactancia:

No se ha estudiado en mujeres embarazadas.

Se desconoce si sugammadex se excreta por la leche materna. Como la absorción tras la administración oral de ciclodextrinas es baja, no se prevee que tenga efectos sobre el lactante la administración de una dosis única a la mujer durante el periodo de lactancia.

-Insuficiencia hepática:

Sugammadex no se metaboliza ni se elimina por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben tratarse con gran precaución.

-Insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr<30ml/min).

-Pacientes obesos.

Se seguirán las mismas recomendaciones que para adultos.

-Retraso de la recuperación:

Situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, tal como cardiopatías, edad avanzada, o estados edematosos, pueden asociarse con tiempos de recuperación más prolongados.

-Pacientes que siguen una dieta baja en sodio:

Cada ml de solución contiene 9,7 mg de sodio. Si se necesita administrar más de 2,4 ml de solución, debe tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta baja en sodio.

-Prolongación del intervalo QTc:

Dos ensayos clínicos para evaluar los efectos de la administración de este medicamento sobre el intervalo QTc, ambos en voluntarios conscientes, demostraron que sugammadex, solo o en combinación con rocuronio o vecuronio no se asocia con una prolongación del intervalo QTc.

-Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.

-Interacciones:

Pueden ser por captura (como ocurre con los anticonceptivos hormonales, ya que sugammadex puede retener en su estructura a los progestágenos) o por desplazamiento (toremifeno, flucloxacilina y ácido fusídico, pueden desplazar a rocuronio o vecuronio de su unión a sugammadex, incrementando el tiempo de recuperación y pudiendo inducir un nuevo bloqueo neuromuscular).

## 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Una posible causa de error es la confusión entre los viales de 200mg y 500mg, como por ejemplo en una situación de emergencia.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	SUGAMMADEX Viales 200 mg y 500 mg	NEOSTIGMINA + ATROPINA Viales 0,5 mg + Viales 0,5 y 1 mg	SUCCINILCOLINA Ampolla 100 mg
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	76,96€ vial 200 mg 192,4€ vial 500 mg Coste medio: 0,37 € / mg	Neostigmina amp 0,5 mg: 0,2€ Neostigmina amp 2,5 mg: 0,4 € (Coste medio: 0,2 €/mg) Atropina amp 1mg: 0,2 €	Anectine 100mg amp: 0,6€
<b>Posología</b>	-Reversión de rutina: 2 mg/Kg (bloqueo moderado) ó 4 mg/Kg (bloqueo profundo) -Reversión inmediata 16 mg/Kg	Reversión de rutina: Neostigmina 50 a 70 mcg/Kg + Atropina 15 a 20 mcg/Kg	Reversión inmediata: 1mg/kg

<b>Coste total del tratamiento</b> (paciente de 70Kg)	Bloqueo profundo: 280 mg, 103,6 € Bloqueo moderado: 140 mg, 51,8 € Reversión inmediata: 1120 mg, 414,4€	Reversión de rutina: 0,91 – 1,26 € (Valor medio: 1,085€)	Reversión inmediata: 1mg/kg: 70 mg (1 amp): 0,6 €
<b>Costes asociados</b>		Costes derivados del mayor tiempo hasta recuperación.	Costes derivados del mayor tiempo hasta recuperación.
<b>Coste global*</b>	Bloqueo profundo: 280 mg, 103,6 € Bloqueo moderado: 140 mg, 51,8 € Reversión inmediata: 1120 mg, 414,4€	Reversión de rutina: 0,91 – 1,26 € (Valor medio: 1,085€)	Reversión inmediata: 1mg/kg: 0,6 €
<b>Coste diferencial respecto a la terapia de referencia</b>	En bloqueo profundo: 102,51 € En bloqueo moderado: 50,72 € En reversión inmediata: 413,8 €		

\*No se incluyen los costes asociados.

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

El impacto sobre los costes (dependiente de la profundidad del bloqueo neuromuscular), oscila entre 102,51€ en el bloqueo profundo, 50,2€ en el moderado y 413,8€ en la reversión inmediata.

Además, si suponemos que puede haber desplazamiento del uso de atracurio hacia rocuronio, el coste diferencial se incrementaría.

	<b>Atracurio</b>	<b>Rocuronio</b>
<b>Presentación</b>	<b>50 mg amp</b>	<b>100 mg /amp</b>
<b>Precio unitario</b>	1.64 € / amp (0.03 €/mg)	8.2 € / amp (0.08 €/mg)
<b>Posología</b>	DE <sub>95</sub> =0.25 mg/kg	DE <sub>95</sub> =0.25 mg/kg
<b>Coste para 1 dosis</b> <b>Paciente 75 kg 2xDE<sub>95</sub></b>	37.5 mg = 1,1 €	37.5 mg = 3 €
<b>Coste incremental respecto a la terapia de referencia</b>	-	+ 1,9€/dosis

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Las ventajas que aporta el sugammadex principalmente son poder resolver una situación de emergencia en la que sea preciso revertir inmediatamente el bloqueo neuromuscular, evitar los efectos muscarínicos en pacientes de riesgo y acelerar el tiempo de los quirófanos.

En cuanto a este tercer punto:

- la reversión de emergencia con sugammadex tiene un coste de 414,40€ por persona,
- en la reversión rutinaria con sugammadex cuando se ha realizado un bloqueo profundo el coste es 103,6 €/persona y el beneficio es agilizar el tiempo de quirófano 46,3 min., por lo que la reducción del tiempo de quirófano en 60 min. supone un coste de 134,25 € como mínimo, y si es una reducción de 30 min. de quirófanos tendría un coste de 72,27 €.

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

#### Scottish Medicines Consortium

Este organismo cita el análisis coste-efectividad de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular en cirugía electiva e inducción de secuencia rápida, presentado por el fabricante.

En cirugía electiva, los datos se extraen de una revisión sistemática de ensayos controlados y randomizados, entre los cuales se incluyen los ensayos pivotaes. En este análisis se estima que en el bloqueo moderado sugammadex previno 0,52 casos de parálisis prolongada con un

coste entre 87,64 y 117,17 £ según el agente de inducción utilizado, y en bloqueo profundo, previno 0,52 casos de parálisis prolongada con un coste entre 153,87 y 217,30 £. Comparado con rocuronio más neostigmina, rocuronio con sugammadex previno 0,3 casos más de parálisis prolongada con un ahorro estimado de 186,82 £ en bloqueo moderado y de 239,79£ en bloqueo profundo.

Señalan una serie de debilidades en este análisis:

- La clave del informe es la inclusión dentro del ahorro con sugammadex de la disminución del tiempo de permanencia en quirófano o sala de reanimación, pero según los expertos consultados la reducción del tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular no tiene porque reducir necesariamente el tiempo de permanencia en estas unidades. Cuando ese ahorro era eliminado del análisis, sugammadex resultaba más caro que otros comparadores.
- Incluso si el tiempo gastado en dichas unidades en parte fue influido por el tiempo en la recuperación del bloqueo de neuromuscular, no está claro que la monitorización del bloqueo (que contribuiría a estos ahorros) se llevara siempre a cabo en la práctica clínica.
- La incidencia de parálisis prolongada utilizada en el modelo para los tratamientos comparadores parece estar sobreestimada, así como la reducción asociada a los tratamientos con sugammadex. Los expertos clínicos del SMC confirman que los valores utilizados para los comparadores eran mucho más elevados que los observados en la práctica clínica.

En la inducción de secuencia rápida, se estudió la incidencia de efectos adversos, suponiendo que suxametonio y sugammadex eran igualmente eficaces, apoyado por los datos de los ensayos clínicos. La incidencia de efectos adversos usada en el modelo estuvo basada en la revisión de estudios observacionales. La reversión inmediata se estimó necesaria en el 0,025% de los pacientes que requerían una inducción de secuencia rápida y por tanto, el porcentaje de pacientes que recibió sugammadex fue pequeño. El fabricante estimó un costo por año de vida de 14,662 £ para rocuronio+sugammadex frente a suxametonio. Esto estaba basado en un coste adicional de 1,08 £ y en 0,000075 años de vida ganados y asume que ambos brazos recibieron el mismo bloqueante estándar de mantenimiento y el mismo agente de reversión si la reversión rápida no era requerida.

Señalan una serie de debilidades:

- El análisis de sensibilidad mostró que los resultados eran más sensible para cambios en la incidencia de reacciones de anafilaxia asociadas a suxametonio, y que cuando se utilizaban los valores de estudios observacionales, el coste por año de vida ascendía a £45k.
- El fabricante estableció que la principal ventaja del uso de sugammadex en este caso era evitar efectos adversos asociados con suxametonio. Como años de vida ajustados por calidad no fueron calculados es difícil saber el efecto de evitar esos efectos adversos en los pacientes.

Por estos motivos el SMC consideró que los informes presentados no justificaban suficientemente el uso de sugammadex desde el punto de vista económico.

### **7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

Para la estimación del impacto económico que la introducción de Sugammadex supondrá para un hospital debemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Posible aumento de la utilización de rocuronio y vecuronio en los Hospitales debido a la posibilidad de la reversión con sugammadex, en detrimento de los bloqueantes neuromusculares usados tradicionalmente.
- El impacto económico variará en función de si se utiliza para reversión de rutina (profunda o moderada), para reversión inmediata, o si se utiliza sólo en situaciones especiales.

Como aproximación a la estimación económica, los cálculos se realizan en base a los siguientes supuestos:

- se utiliza en aquellas intervenciones de cirugía mayor ambulatoria para las que se estime un tiempo superior a 30 minutos para la reversión del bloqueo,
- no se tienen en cuenta los casos de reversión de emergencia ya que no son muy frecuentes en relación con el caso anterior,
- suponemos que por cada 100 camas, semanalmente se realizan 1 – 3 intervenciones de cirugía mayor ambulatoria en la situación descrita anteriormente
- el coste incremental en reversión de bloqueo profundo es 102,51 €

<b>Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales</b>			
<b>Nº anual de pacientes candidatos por cada 100 camas</b>	<b>Coste incremental por paciente</b>	<b>Impacto económico anual</b>	<b>Unidades de eficacia anuales</b>
De 48 a 144 pacientes con bloqueo neuromuscular profundo.	102,51 €	4920,48 – 14761,44 €	48 a 144 pacientes/100 camas, en los que se revierte aceleradamente el bloqueo.

Interpretación: se estima que durante un año, y por cada 100 camas, de 48 a 144 pacientes pueden revertirse aceleradamente con el nuevo fármaco. El coste anual adicional que supondrá para el hospital oscilará entre 4.920,48 – 14.761,44 euros.

#### **7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No procede.

#### **7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

Estimando que la actividad de Andalucía es equiparable a 35 hospitales de 500 camas, el impacto económico global a nivel de autonómico supondría entre 861.064 y 2.583.252 euros

### **8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

#### **8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

Sugammadex ha demostrado ser más rápido en la reducción del tiempo de reversión de rutina de rocuronio y vecuronio frente a neostigmina, tanto en bloqueo profundo como moderado. En la reversión inmediata del bloqueo profundo, no hay alternativa.

Sugammadex no ha mostrado en los ensayos reacciones adversas importantes, aunque hay que tener en cuenta que la población de estudio es pequeña, sobre todo para observar reacciones poco frecuentes. Por otra parte, la reversión con anticolinesterásicos combinados con antagonistas muscarínicos como atropina, no está exenta de efectos adversos y sugammadex sería una alternativa en aquellos pacientes en los que los efectos muscarínicos puedan suponer un riesgo, especialmente en aquellos con patologías cardiovasculares o respiratorias.

El impacto sobre los costes (dependiente de la profundidad del bloqueo neuromuscular), oscila entre 102,51€ en el bloqueo profundo, 50,2€ en el moderado y 413,8€ en la reversión inmediata

**-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:**

**Categoría D-1, se aprueba el fármaco con recomendaciones específicas.**

## 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica: reversión del bloqueo neuromuscular producido por rocuronio y vecuronio y reversiones de emergencia.

Indicaciones para las que se aprueba: reversión de emergencia y reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio, con recomendaciones de uso.

Condiciones de uso:

- en reversiones de emergencia
  - en aquellos casos en los que suponga un ahorro de al menos 30 min. en el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular profundo tras la finalización de la intervención, siempre que esto suponga el menos el 25% del tiempo de quirófano estimado.
- Su uso estará sujeto a la evaluación periódica de la optimización de los tiempos de quirófano, de manera que se compruebe que efectivamente supone un ahorro de tiempo que implica una mayor utilización de quirófanos.

## 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Indicaciones: en reversiones del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio de emergencia, reversiones del bloque neuromuscular profundo inducido por rocuronio o vecuronio en en aquellos casos en los que suponga un ahorro de al menos 30 min. en el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular tras la finalización de la intervención, siempre que esto suponga el menos el 25% del tiempo de quirófano estimado.

Servicios aprobados: Anestesiología y Reanimación.

## 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

## 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Organon®. Informe EPAR. Julio de 2008.  
Disponible en: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/.../H-885-PI-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/.../H-885-PI-es.pdf)
2. Muñoz R, Santos B y Bautista J. Sugammadex. Octubre 2009. Evaluación del HU Virgen del Rocío.
3. [Jones RK](#), [Caldwell JE](#), [Brull SJ](#), [Soto RG](#). Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. [Anesthesiology](#). Noviembre 2008;109(5):816-24
4. [Khuenl-Brady KS](#), [Wattwil M](#), [Vanacker BF](#), [Lora-Tamayo JI](#), [Rietbergen H](#), [Alvarez-Gómez JA](#). Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine. [Anesth Analg](#). 2009.
5. [Flockton EA](#), [Mastronardi P](#), [Hunter JM](#), [Gomar C](#), [Mirakhur RK](#), [Aguilera L](#), [Giunta FG](#), [Meistelman C](#), [Prins ME](#). Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. [Br J Anaesth](#). 2008 May;100(5):622-30. Epub 2008 Apr 2

6. [Lee C](#), [Jahr JS](#), [Candiotti KA](#), [Warriner B](#), [Zornow MH](#), [Naguib M](#). Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. *Anesthesiology* 2009 May;110(5):1020-5.
7. EMEA. Public assessment report. 2008.  
Disponible: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/bridion/bridion.htm>
8. Ficha Técnica de Bridion®. Agencia Española del Medicamento 2009. Consultado 18/09/2009
9. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007362. DOI: 10.1002/14651858.CD007362.pub2.
10. Sugammadex. In: Adis R&D Insight. ADIS International®.  
Disponible en URL: <http://bi.adisinsight.com/frames.aspx> [consultado el 05-06-2009].
11. Sugammadex 100mg/ml solution for injection (Bridion®) No.(527/09). Schering-Plough (January 2009). Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk>. [consultado el 08-06-2009].
12. Horizon Scanning Technology Briefing: Sugammadex (Org 25969) for reversal of muscle relaxation in general anaesthesia. Disponible en URL: <http://www.pcpoh.bham.ac.uk> [consultado el 08-06-2009].
13. Caldwell JE. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 66–72.
14. Yang L et al. Sugammadex. A Review of its Use in Anaesthetic Practice. *Drugs* 2009; 69(7): 919-942.
15. Karcioğlu O, Arnold J, Topacoglu H, et al. Succinylcholine or rocuronium? A meta-analysis of the effects on intubation conditions. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1638–1646.
16. Alvarez-Gomez JA, Wattwill M, Vanacker B, Lora-Damayo JI, Khunl-Brady KS. Reversal of vecuronium induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *European Journal of Anesthesiology* 2007; 24 (Suppl. 39): 124–5.
17. Lemmens HJM, El-Orbany MI, Verry J, Martin G. Sugammadex reverses profound vecuronium blockade more rapidly than neostigmine. *Anesthesiology* 2007; 107:A1578.
18. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Hillebrand H, Pompei L. Sugammadex (2 mg / kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with Neostigmine (50 lg/kg). *European Journal of Anaesthesiology*.2007; 24 (Suppl. 39): 125–

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: 10/12/2009

Decisión adoptada por el Comité:

**D, se aprueba el fármaco con recomendaciones específicas.**

**Condiciones de uso:** en reversiones del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio de emergencia, reversiones del bloqueo neuromuscular profundo inducido por rocuronio o vecuronio en aquellos casos en los que suponga un ahorro de al menos 30 min. en el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular tras la finalización de la intervención, siempre que esto suponga al menos el 25% del tiempo de quirófano estimado. Esto quedará sujeto a la evaluación periódica de la optimización de los tiempos de quirófano.

---

**ANEXO**

**APARTADO 1 del informe modelo base**

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS  
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

M<sup>a</sup> del Rocío Castaño Lara, Isabel Moya Carmona, M<sup>a</sup> del Pilar González Macías. Emilio Alegre del Rey, Juan Manuel Borrero Rubio y M<sup>a</sup> del Mar Galindo Rueda.

---

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 € anuales**

**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**

**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**

**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**

**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**

**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**

**ANEXO**  
**APARTADO 5.2.a**

- Reversión de rutina- bloqueo neuromuscular moderado:

<b>Tabla 1. Ensayo 19.4.301 Blobner M et al, 2007</b>						
-Nº de pacientes: Grupo rocuronio:98 randomizados, 96 tratados, 96 ITT, 91 PP						
-Población: Adultos sometidos a cirugía programada con anestesia general						
-Diseño: Multicéntrico, randomizado, de grupos paralelos, ciego.						
-Tratamiento grupo activo: Rocuronio (intubación y mantenimiento)+2mg/kg sugammadex						
-Tratamiento grupo control: Rocuronio (intubación y mantenimiento)+50 mcg/kg neostigmina						
-Criterios de inclusión: Pacientes >18 años, ASA 1-4, cirugía con anestesia general empleándose rocuronio o vecuronio						
<b>Resultados</b>						
<b>Variable evaluada en el estudio</b>		<b>Sugammadex</b>	<b>Neostigmina</b>	<b>Diferencia absoluta</b>	<b>p</b>	
<b>ROCURONIO</b>		<b>N=48</b>	<b>N=48</b>			
<b>Blobner M et al. 2007</b>						
Tiempo desde la administración hasta alcanzar t4/t1 de 0,9 (min)	Media (95% CI)	1,5 (1,3-1,7)	18,5 (14,3-23,9)	17,0	<0,001	
	Mediana (Rango)	1,4 (0,9-5,4)	17,6 (3,7-106,9)	16,2		
El diseño del estudio es el adecuado, siendo el comparador, neostigmina el estándar utilizado en nuestro medio a las dosis comúnmente utilizadas.						
La variable principal se considera adecuada para determinar el objetivo principal del estudio, siendo la magnitud de los resultados de escasa relevancia clínica.						

- Reversión de rutina- bloqueo neuromuscular profundo:

<b>Tabla 3. Ensayo 19.4.302 Lemmens et al. 2007</b>						
-Nº de pacientes: 94 randomizados, 82tratados, 83 ITT, 68 PP						
-Población: Adultos sometidos a cirugía programada con anestesia general						
-Diseño: Multicéntrico, randomizado, de grupos paralelos, ciego.						
-Tratamiento grupo activo: Vecuronio (intubación y mantenimiento)+4mg/kg sugammadex						
-Tratamiento grupo control: Vecuronio(intubación y mantenimiento)+ 70 mcg/kg neostigmina						
-Criterios de inclusión: Pacientes >18 años, ASA 1-4, cirugía con anestesia general empleándose vecuronio para intubación y mantenimiento.						
<b>Resultados</b>						
<b>Variable evaluada en el estudio</b>		<b>Sugammadex</b>	<b>Neostigmina</b>	<b>Diferencia absoluta</b>	<b>p</b>	
<b>VECURONIO</b>		<b>N=47</b>	<b>N=36</b>			
<b>Lemmens et al.2007</b>						
Tiempo desde la administración hasta alcanzar t4/t1 de 0,9 (min)	Media (95% CI)	4,5 (3,3-6,0)	66,2 (55,6-78,9)	61,17	<0,001	
	Mediana (Rango)	3,3 (1,4-68,4)	49,9 (46,0-312,7))	46,6		
El diseño del estudio es el adecuado, aunque el comparador, neostigmina se utiliza a dosis superiores a las utilizadas en nuestro medio.						
La variable principal se considera adecuada para determinar el objetivo principal del estudio, siendo la magnitud de los resultados clínicamente relevante.						

**ANEXO**  
**APARTADO 5.2.b**

**Referencia del ensayo evaluado:**

Jones RK, Caldwell JE, Bruhl SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. Noviembre 2008;109(5):816-24

Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine. *Anesth Analg*. 2009.

Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, Giunta FG, Meistelman C, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*. 2008 May;100(5):622-30. Epub 2008 Apr 2

Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. *Anesthesiology* 2009 May;110(5):1020-5.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

<b>5.2.b Tabla 1</b>		<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)</b>		
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)		1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)		0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)		1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)		1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)		0
<b>TOTAL</b>		<b>3</b>
(*) SÍ= 1 / NO= 0		
(**) SÍ= 1 / NO= -1 / no consta= 0		
<b>Rango de puntuación: 0-5</b>		
<b>Estudio de baja calidad: Puntuación &lt; 3</b>		

b) Análisis de aplicabilidad

<b>5.2.b Tabla 3</b>		
<b>CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO</b>		
	<b>SI/NO</b>	<b>JUSTIFICAR</b>
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	La neostigmina es el comparador adecuado si bien en muchas ocasiones el anestesiólogo prefiere esperar a la reversión espontánea del bloqueante para evitar los efectos adversos del mismo.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI/NO	En reversión profunda tras rocuronio, la diferencia en la recuperación es de más de 40 minutos. En reversión moderada, las diferencias son mucho menos relevantes (15 minutos). En reversión de urgencia, la diferencia sí es relevante, dada la situación de peligro para la vida del paciente.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Utiliza una medida objetiva (variable principal), importante en un estudio no ciego, y también utiliza signos clínicos.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Se aproxima a la realidad de la práctica clínica.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los bloqueantes neuromusculares que se utilizan en el ensayo, las poblaciones en la que se aplica y las alternativas con la que se compara se adaptan a la realidad clínica. Hay pocos datos sobre la seguridad en pacientes clase ASA IV.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		El número de participantes de los ensayos es muy reducido.

**ANEXO**

**Propuestas o alegaciones al borrador público del informe**

Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>Carmen Ruiz Thous. Gerente Médico Departamento Médico. Schering-Plough</p>	<p>El resumen de las alegaciones que aportamos se pueden resumir en los siguientes puntos:</p> <p>1. Para la valoración de la eficacia / seguridad y aplicabilidad se han seleccionado sólo algunos de los estudios fase III de registro, no sabemos con qué criterio.</p> <p>2. En el punto 4.5 sobre características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación, se ha incluido una tabla con algunos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes que son fármacos con indicación distinta ( opuesta) a los reversores de los bloqueantes neuromusculares.</p> <p>3. Se discute la validez de un diseño " no ciego" de los estudios de registro: En los estudios de registro de fase III se ha realizado una valoración ciega de la seguridad, que es lo único viable en los estudios en cirugía mayor con anestesia general. Un estudio doble ciego en estas condiciones podría comprometer la seguridad de los pacientes.</p> <p>4. La evaluación de la validez de los estudios en función de los abandonos en cada grupo no se realiza de forma detallada y se cuestiona el tamaño muestral de algunos estudios cuando este es el adecuado para demostrar significación estadística.</p> <p>5. Se afirma que en los estudios realizados en bloqueo moderado no hay diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los dos fármacos que se comparan y la diferencia SI es estadísticamente significativa. Se habla de relevancia /significación como términos equivalentes cuando no lo son.</p> <p>6. Se afirma que no se incluyeron pacientes con ASA IV: adjuntamos la definición de ASA IV. Este tipo de pacientes se consideran inoperables y la anestesia es en situaciones de máxima urgencia. No son pacientes adecuados para incluir en un ensayo clínico, la cirugía y la anestesia no se puede programar .</p> <p>7. La escala utilizada para validación de la calidad del diseño del estudio ( escala de Jadad) está diseñada para validar la calidad del diseño en estudios de " dolor" . No es aplicable a estudios en anestesia.</p> <p>Se aportan las citas bibliográficas en el texto que soportan las alegaciones presentadas:</p> <p>1.Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. <i>Anesthesiology</i>. Noviembre 2008;109(5):816-24</p> <p>2. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, Giunta FG, Meistelman C, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. <i>Br J Anaesth</i>. 2008 May;100(5):622-30. Epub 2008 Apr 2</p> <p>3. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. <i>Anesthesiology</i> 2009 May;110(5):1020-5.</p> <p>4. Plaud B. Reversal of rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with sugammadex in Pediatric and adult Surgical Patients. <i>Anaesthesiology</i> V 110.No2.FEB 2009</p>	<p>1.- En el informe se especifica que se han utilizado los cuatro estudios pivotaes que usó la EMEA para el EPAR.</p> <p>2.- Se corrige, obviamente el cuadro se refería a los tipos de bloqueantes utilizados.</p> <p>3.- Ya se comenta en el informe que en la evaluación es imposible un cegado. Esto no impide el comentario de que un estudio no ciego tiene más riesgo de sesgo que uno ciego.</p> <p>4.- No se dan los motivos de abandono, se comenta que hay diferencias importantes en los abandonos en uno y otro brazo del estudio.</p> <p>5.- Se modifican los términos que dan lugar a confusión, se referían a significación clínica, pero se sustituye el término por relevante, para evitar confusión.</p> <p>6. Se modifica por "hay datos escasos" y se comenta la peculiaridad de estos pacientes. De hecho, están incluidos en un ensayo.</p> <p>7. La escala de Jadad es ampliamente utilizada y recomendada en la evaluación de ensayos. Se validó en un estudio de dolor, pero como en el propio artículo se recoge "given that none of the items included in the final version of the instrument is specific to pain reports, it may have application in other areas of medicine"</p>

<p>Concha Caudevilla Asensio Gerente regional Market Access Departamento Market Access. Schering-Plough</p>	<p>1. La utilización de sugammadex puede comportar un desplazamiento del uso de cisatracurio y atracurio hacia rocuronio y vecuronio. Teniendo en cuenta las dosis necesarias de cada BNM y los PVLs de los mismos, no necesariamente significa un coste adicional. En la práctica clínica se utiliza mucho más cisatracurio que atracurio (con un coste superior). La sustitución de cisatracurio por vecuronio supone un ahorro de 0,85€ por proceso y el cambio de cisatracurio por rocuronio, un coste incremental de +0,18€.</p> <p>2. Cuando se refiere al coste incremental y a la aceleración del tiempo de quirófanos, en la reversión del bloqueo profundo, Sugammadex es altamente coste efectivo. Teniendo en cuenta todos los costes asociados, la introducción del medicamento nos permite un ahorro de costes superior a 500 € por proceso.</p> <p>3. En la reversión en casos de emergencia, el coste incremental del medicamento queda claramente compensado al evitar las graves complicaciones derivadas de la anoxia, llegando incluso a salvar la vida del paciente.</p>	<p>1.- Se comenta porque puede darse en alguno de los hospitales, para que se tenga en cuenta. El cálculo de coste no se podrá hacer comparativamente a lo anterior si cambia tanto el bloqueante como el reversor, habrá que tener en cuenta los dos aspectos.</p> <p>2.- No es nuestro objetivo valorar esos costes asociados, ya que diferirán de unos hospitales a otros.</p> <p>3.- Ya se tiene en cuenta en el informe, de hecho se recoge en las condiciones de uso.</p>
<p>Mercedes Echevarria Moreno Jefe de Servicio de anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario de Valme. Sevilla Presidenta de la Asociación Andaluza- Extremeña de anestesiología y Reanimación</p>	<p>1.Un estudio doble ciego como se propone en anestesiología y este tipo de fármacos pueden comprometer la seguridad de los pacientes. Son muchos los estudios que consideran e doble ciego en la presencia de un analizador de efectos ciego.</p> <p>2.La realización de ensayos clínicos de fármacos cuya posible indicación es para toda la mayoría de la población quirúrgica, estos no pierden validez por que no se realicen en pacientes ASA IV. El paciente definido como ASA IV es aquél que presenta una, comúnmente más de 1, patología que pone en peligro la vida del paciente. Estos pacientes requieren inducciones anestésicas, mantenimientos anestésicos, probablemente ingresos en Reanimaciones o UCIs para el postoperatorio inmediato, así como monitorizaciones muy específicas. No son pacientes para incluir en ensayos clínicos doble ciego. Si se revisa la literatura estos pacientes se excluyen por los motivos indicados.</p> <p>3.La escala utilizada para validación de la calidad del diseño del estudio ( escala de Jadad) está diseñada para validar la calidad del diseño en estudios de " dolor" , no de anestesia.</p> <p>4.En relación con los aspectos que se indican en el análisis sobre la rapidez de su efecto y su uso en clínica, quisiera destacar además de los expuestos en dicho informe, que sugammadex puede ser un fármaco indicado en cierta cirugía como la otorrinolaringológica (microcirugía laríngea y amigdalectomía) en la que se requiere un bloqueo profundo y una recuperación total del RNM para la extubación de los pacientes , hablando en términos de seguridad, ya que es una cirugía de corta duración y con riesgo de dificultad respiratoria y laringoespasmos si el paciente no tiene una reversión total del RNM. En esta dirección la situación actual con reversión con neostigmina puede conllevar el retraso en la extubación con incremento de los tiempos muertos quirúrgicos e incremento de la ineficiencia de un área quirúrgica. Actualmente se considera que la hora de quirófano tiene un coste de 900 euros.</p>	<p>1. Ya se comenta en el informe que en la evaluación es imposible un cegado. Esto no impide el comentario de que un estudio no ciego tiene más riesgo de sesgo que uno ciego.</p> <p>2. Se modifica por "hay datos escasos" y se comenta la peculiaridad de estos pacientes. De hecho, están incluidos en un ensayo.</p> <p>3. La escala de Jadad es ampliamente utilizada y recomendada en la evaluación de ensayos. Se validó en un estudio de dolor, pero como en el propio artículo se recoge "given that none of the items included in the final version of the instrument is specific to pain reports, it may have application in other areas of medicine"</p> <p>4. Las condiciones de uso para las que el fármaco se aprueba recogen aquellos casos en los que el ahorro de tiempo de quirófano sea relevante.</p>