



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

21 janvier 2009

**BRIDION 100 mg/ml, solution injectable**

**Boîte de 10 flacons de 2 ml, code CIP : 573 553-9**

**Boîte de 10 flacons de 5 ml, code CIP : 573 554-5**

Sugammadex sodique

**Laboratoire ORGANON SA**

Code ATC : V03AB35

Liste 1

Date de l'AMM : 25 juillet 2008 (AMM centralisée)

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (Art. R.5121-96 du CSP).

Motif de la demande : Inscription collectivités

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Sugammadex sodique

### 1.2. Originalité

BRIDION est le premier représentant des  $\gamma$ -cyclodextrines indiqué dans la décurarisation.

### 1.3. Indication

« Décurarisation après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.

Population pédiatrique:

Le sugammadex est recommandé uniquement pour la décurarisation en routine après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'enfant et l'adolescent. ».

### 1.4. Posologie

« Le sugammadex ne doit être administré que par ou sous la surveillance d'un anesthésiste. L'utilisation d'une méthode appropriée de monitoring neuromusculaire est recommandée pour surveiller la récupération du bloc neuromusculaire. Conformément à la pratique habituelle après un bloc neuromusculaire, il est recommandé de surveiller le patient au cours de la période post-anesthésique immédiate pour détecter la survenue d'évènements indésirables y compris une réapparition du bloc. Lorsque des médicaments pouvant provoquer des interactions par déplacement sont administrés par voie parentérale dans les 6 heures qui suivent l'administration du sugammadex, le patient devra être surveillé afin de détecter des signes de réapparition du bloc neuromusculaire.

La dose de sugammadex recommandée dépend du degré du bloc neuromusculaire à décurariser.

La dose recommandée est indépendante du protocole anesthésique.

Le sugammadex peut être utilisé pour décurariser différents degrés de bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium :

#### Adultes :

*Décurarisation en routine :* Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition de 1 à 2 réponses minimum au Compte Post Tétanique (PTC) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. Le délai médian de récupération du rapport T4/T1 à 0,9 est alors d'environ 3 minutes.

Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition spontanée de la 2<sup>ème</sup> réponse au train-de quatre (T2) après un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium. Le délai médian de récupération du rapport T4/T1 à 0,9 est alors d'environ 2 minutes.

L'utilisation des doses recommandées pour une décurarisation en routine conduit à un délai médian de récupération du rapport T4/T1 à 0,9 du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium légèrement plus court comparativement au bloc neuromusculaire induit par le vécuronium.

#### *Décurarisation immédiate après un bloc induit par le rocuronium :*

En cas de nécessité clinique d'une décurarisation immédiate après administration de rocuronium, une dose de 16 mg/kg de sugammadex est recommandée. L'administration de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutes après une dose de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium permet une médiane de récupération attendue du rapport T4/T1 à 0,9 d'environ 1,5 minutes. En l'absence de données, le sugammadex n'est pas recommandé pour une décurarisation immédiate après un bloc neuromusculaire induit par le vécuronium.

*Nouvelle administration du sugammadex* : Dans le cas exceptionnel d'une réapparition du bloc neuromusculaire en post-opératoire après une dose initiale de 2 mg/kg ou de 4 mg/kg de sugammadex, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire de 4 mg/kg de sugammadex. Après l'administration de cette seconde dose de sugammadex, le patient devra être étroitement surveillé afin de s'assurer d'une récupération complète et stable de la fonction neuromusculaire.

*Nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après le sugammadex* : Un délai de 24 heures doit être respecté.

#### Informations complémentaires concernant des populations particulières

*Insuffisance rénale* : Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  et  $< 80$  ml/min) : aucun ajustement de dose n'est nécessaire. L'utilisation du sugammadex chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère avec ou sans dialyse (CLCr  $< 30$  ml/min) n'est pas recommandée.

*Sujets âgés* : Après administration du sugammadex à la réapparition de la 2ème réponse au train-de quatre (T2) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, le délai médian de récupération du rapport T4/T1 à 0,9 a été alors de 2,2 minutes chez l'adulte (18-64 ans) 2,6 minutes chez le sujet âgé (65-74 ans) et de 3,6 minutes chez le sujet très âgé (75 ans ou plus). Bien que les délais de récupération chez le sujet âgé soient plus longs que dans la population adulte, aucune adaptation de doses de sugammadex n'est nécessaire dans cette population.

*Patients obèses* : Chez le patient obèse, la dose de sugammadex devrait être calculée sur le poids corporel réel. Chez ces patients les doses de sugammadex recommandées sont les mêmes que pour la population adulte.

*Insuffisance hépatique* : Insuffisance hépatique légère à modérée: le sugammadex étant principalement éliminé par voie rénale, aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques, cependant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doivent être traités avec une grande prudence.

*Population pédiatrique* : Les données relatives à la population pédiatrique sont limitées (une seule étude concernant uniquement la décurarisation après un bloc induit par le rocuronium par le sugammadex après réapparition de 2 réponses au train de quatre) :

- **Enfants et adolescents:**

Pour une décurarisation en **routine** du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium lors de la réapparition de T2 chez l'enfant et l'adolescent (2-17 ans), la dose de sugammadex recommandée est de 2 mg/kg. Les autres situations de décurarisation en routine n'ont pas été étudiées et, par conséquent, le sugammadex n'est pas recommandé dans ces situations en l'absence de données supplémentaires disponibles. La décurarisation **immédiate** chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été étudiée et n'est par conséquent pas recommandée en l'absence de données complémentaires disponibles. Bridion 100 mg/ml, solution peut être dilué à 10 mg/ml pour une plus grande précision de la dose administrée dans la population pédiatrique.

- **Nouveau-nés à terme et nourrissons:**

Les données sur l'utilisation du sugammadex chez le nourrisson (30 jours à 2 ans) sont limitées ; son utilisation chez le nouveau-né à terme (moins de 30 jours) n'a pas été étudiée. L'utilisation du sugammadex chez les nouveau-nés à terme ainsi que chez les nourrissons n'est donc pas recommandée en l'absence de données supplémentaires disponibles.

### Mode d'administration

Le sugammadex doit être administré par voie intraveineuse en bolus unique. L'injection en bolus doit être rapide, (10 secondes), directement dans une veine ou dans un cathéter intraveineux déjà mis en place. Au cours des études cliniques, le sugammadex n'a été administré que par injection en bolus unique. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

V : Divers  
V03 : Tous les autres produits thérapeutiques  
V03A : Tous les autres produits thérapeutiques  
V03AB : Antidotes  
V03AB35 : Sugammadex

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre  $\gamma$ -cyclodextrine indiquée dans la «Décurarisation après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium ».

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

PROSTIGMINE (néostigmine), inhibiteur de l'acétylcholinestérase indiqué dans la «Décurarisation post-opératoire (après curarisation par curares non dépolarisants)».

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'efficacité et de la tolérance de BRIDION ont été évaluées dans le cadre de quatre études cliniques de phase III chez un total 529 patients (288 sous BRIDION) dans trois situations de décurarisation :

- Décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire modéré : Etudes 19.4.301 et 19.4.310 dont les objectifs étaient de comparer l'efficacité d'une injection en bolus de BRIDION (2 mg/kg) à celle de la néostigmine (50  $\mu$ g/kg) en termes de délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$ <sup>1</sup> supérieur ou égal à 0,9, chez des patients avec bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.
- Décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire profond : Etude 19.4.302 dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'une injection en bolus de BRIDION (4 mg/kg) à celle de la néostigmine (70  $\mu$ g/kg) en termes de délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9, chez des patients avec bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.
- Décurarisation immédiate : Etude 19.4.303 dont l'objectif était de comparer l'efficacité de BRIDION (16 mg/kg) injecté 3 minutes après l'administration de rocuronium versus la récupération spontanée après administration de succinylcholine (1 mg/kg) en termes de délai médian de récupération de 10% de  $T_1$ .

Le dossier comporte également une étude 19.4.306 réalisée en partie dans une population pédiatrique (10 enfants et 6 adultes).

<sup>1</sup>  $T_4/T_1$  = Intensité de la quatrième réponse par rapport à la première exprimée en décimale (de 0 à 1,0) à la suite d'une stimulation par train-de-quatre. En cas de bloc neuromusculaire non dépolarisant, le rapport  $T_4/T_1$  permet d'objectiver le niveau de curarisation ou de décurarisation.

Le dossier comporte également quatre études réalisées dans des populations particulières de patients (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, patients avec complications pulmonaires ou cardiaques) dont les objectifs étaient d'évaluer l'influence de ces états cliniques sur l'efficacité de BRIDION et de définir les posologies optimales. Les principales conclusions de ces études sont reprises dans le RCP de BRIDION. Ces études ne seront pas développées dans cet avis.

### 3.1.1. Décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire modéré

#### **Etude 19.4.301**

**Méthodologie :** Etude de phase III ouverte randomisée versus néostigmine, en groupes parallèles, réalisée chez 189 patients sous anesthésie générale avec bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.

**Critères d'inclusion :** Patients de plus de 18 ans avec :

- une ASA I à IV,
- sous anesthésie générale nécessitant l'administration de rocuronium ou de vécuronium pour une intubation trachéale et le maintien du bloc neuromusculaire,
- une intervention chirurgicale prévue en décubitus.

**Traitement :**

*Groupe pré-traité par rocuronium*

- BRIDION, bolus de 2 mg/kg, n = 48,
- Néostigmine, une injection de 50 µg/kg, n=48.

*Groupe pré-traité par vecuronium*

- BRIDION, bolus de 2 mg/kg, n = 48,
- Néostigmine, une injection de 50 µg/kg, n=45.

Les traitements ont été administrés après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium et la réapparition de T<sub>2</sub>.

**Critère principal :** délai de récupération<sup>2</sup> du rapport T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> supérieur ou égal à 0,9 après une injection.

**RESULTATS :** analyse en ITT (cf. tableau 1)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

*Tableau 1 : Délai de récupération du rapport T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> supérieur ou égal à 0,9 après une injection.*

	<b>BRIDION 2 mg/kg</b>	Néostigmine 50 µg/kg	p
<b>Groupe rocuronium</b>	n=48	n=48	
Délai de récupération (min) :			< 0,001
- moyenne [IC 95%]	1,5 [1,3 – 1,7]	18,5 [14,3 – 23,9]	
- médiane [min – max]	1,4 [0,9 – 5,4]	17,6 [3,7 – 106,9]	
<b>Groupe vecuronium :</b>	n=48	n=45	
Délai de récupération (min) :			< 0,001
- moyenne [IC 95%]	2,8 [2,3 – 3,4]	16,8 [12,9 – 21,9]	
- médiane [min – max]	2,1 [1,2 – 64,2]	18,9 [2,9 – 76,2]	

Après une injection, une amélioration du délai médian de récupération du rapport T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> supérieur ou égal à 0,9 a été observée dans le groupe BRIDION 2 mg/kg par rapport au groupe néostigmine 50 µg/kg.

- groupe pré-traité par rocuronium : 1,4 minute versus 17,6, p<0,001.
- groupe pré-traité par vécuronium : 2,1 versus 18,9, p<0,001.

<sup>2</sup> La récupération a été évaluée par la mesure de l'ampleur des contractions de l'adducteur du pouce par accéléromyographe (TOF-Watch® SX portable acceleromyograph). La récupération est complète lorsque le rapport T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> est égal à 1 et l'absence de curarisation résiduelle est confirmée lorsque le rapport est supérieur ou égal à 0,9.

### **Etude 19.4.310**

**Méthodologie** : Etude de phase III ouverte, randomisée rocuronium + BRIDION versus cisatracurium + néostigmine, en groupes parallèles, réalisée chez 73 patients sous anesthésie générale avec bloc neuromusculaire.

**Critères d'inclusion** : Patients de plus de 18 ans avec :

- une ASA I à IV,
- sous anesthésie générale nécessitant l'administration de rocuronium ou de cisatracurium pour l'induction et le maintien du bloc neuromusculaire,
- une intervention chirurgicale prévue en décubitus.

**Traitement** :

- BRIDION, bolus de 2 mg/kg, n = 34,
- Néostigmine, une injection de 50 µg/kg, n=39.

Les traitements ont été administrés après la dernière dose de rocuronium ou de cisatracurium et la réapparition de T<sub>2</sub>.

**Critère principal** : délai de récupération du rapport T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> supérieur ou égal à 0,9 après une injection.

**RESULTATS** : analyse en ITT (cf. tableau 2)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

*Tableau 2 : Délai de récupération du rapport T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> supérieur ou égal à 0,9 après une injection.*

	<b>BRIDION 2 mg/kg</b> après rocuronium	Néostigmine 50 µg/kg après cisatracurium	p
	n=34	n=39	
Délai de récupération (min) :			<0,001
- moyenne [IC 95%]	2,0 [1,7 – 2,4]	8,8 [7,4 – 10,4]	
- médiane [min – max]	1,9 [0,7 – 6,4]	7,2 [4,2 – 28,2]	

Après une injection, une amélioration du délai médian de récupération du rapport T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> supérieur ou égal à 0,9 a été observée dans le groupe BRIDION 2 mg/kg par rapport au groupe néostigmine 50 µg/kg : 1,9 minutes versus 7,2 minutes, p<0,001.

*Note : les curares utilisés ayant été différents entre les groupes l'interprétation des résultats est difficile.*

### 3.1.2. **Décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire profond : Etude 19.4.302**

**Méthodologie** : Etude de phase III ouverte, randomisée versus néostigmine, en groupes parallèles, réalisée chez 157 patients sous anesthésie générale avec bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.

**Critères d'inclusion** : Patients de plus de 18 ans avec :

- une ASA I à IV,
- sous anesthésie générale nécessitant l'administration de rocuronium ou de vecuronium pour une intubation trachéale et le maintien du bloc neuromusculaire,
- une intervention chirurgicale prévue en décubitus.

**Traitement** :

*Groupe pré-traité par rocuronium*

- BRIDION, bolus de 4 mg/kg, n = 37,
- Néostigmine, une injection de 70 µg/kg, n=37.

*Groupe pré-traité par vecuronium*

- BRIDION, bolus de 4 mg/kg, n = 47,
- Néostigmine, une injection de 70 µg/kg, n=36.

Les traitements ont été administrés après la dernière dose de rocuronium ou de vecuronium et la réapparition de T<sub>2</sub>.

Note : Le choix de la néostigmine comme comparateur est discutable dans la mesure où la néostigmine n'est pas indiquée dans la curarisation profonde. Par ailleurs, la posologie de néostigmine utilisée dans cette étude est supérieure à la dose maximale autorisée dans son AMM (60 µg/kg).

Critère principal : délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9 après une injection.

RESULTATS : analyse en ITT (cf. tableau 3)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

Tableau 3 : Délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9 après une injection.

	BRIDION 4 mg/kg	Néostigmine 70 µg/kg	p
<u>Groupe rocuronium</u>	n=37	n=37	
Délai de récupération (min) :			< 0,001
- moyenne [IC 95%]	2,9 [2,5 – 3,4]	50,4 [43,5 – 58,4]	
- médiane [min – max]	2,7 [1,2 – 16,1]	49 [13,3 – 145,7]	
<u>Groupe vecuronium</u>	n=47	n=36	
Délai de récupération (min) :			< 0,001
- moyenne [IC 95%]	4,5 [3,3 – 6,0]	66,2 [55,6 – 78,9]	
- médiane [min – max]	3,3 [1,4 – 68,4]	49,9 [46 – 312,7]	

Après une injection, une amélioration du délai médian de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9 a été observée dans le groupe BRIDION 4 mg/kg par rapport au groupe néostigmine 70 µg/kg.

- groupe pré-traité par rocuronium : 2,7 minutes versus 49,0 p<0,001.
- groupe pré-traité par vecuronium : 3,3 minutes versus 49,9, p<0,001.

### 3.1.3. Décurarisation immédiate : **Etude 19.4.303**

Méthodologie : Etude de phase III randomisée rocuronium + BRIDION versus succinylcholine + récupération spontanée, en groupes parallèles, réalisée chez 110 patients sous anesthésie générale avec bloc neuromusculaire.

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec :

- une ASA I à II,
- sous anesthésie générale nécessitant l'administration de rocuronium ou de succinylcholine un bloc neuromusculaire de courte durée et une intubation trachéale,
- une intervention chirurgicale prévue en décubitus,
- IMC < 30.

Traitement :

- Rocuronium 1,2 mg/kg puis BRIDION (16 mg/kg), n = 55,
- Succinylcholine 1 mg/kg puis récupération spontanée, n=55.

Critère principal : délai de récupération d'un  $T_1^3$  supérieur ou égal à 10% à partir de l'administration du rocuronium ou de la succinylcholine.

RESULTATS : analyse en ITT (cf. tableau 4)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

<sup>3</sup>  $T_1$  = délai de récupération de la première réponse.  $T_1 \geq 10\%$  est défini par rapport à la valeur de  $T_0$  obtenue avant l'administration du curare.

Tableau 4 : Délai de récupération d'un  $T_1$  supérieur ou égal à 10% à partir de l'administration du rocuronium ou de la succinylcholine.

	<b>BRIDION 16 mg/kg</b> après rocuronium	Récupération spontanée après succinylcholine 1 mg/kg	p
	n=55	n=55	
Délai de récupération (min) :			< 0,001
- moyenne (SD)	4,4 (0,7)	7,1 (1,6)	
- médiane [min – max]	4,2 [3,5 – 7,7]	7,1 [3,7 – 10,5]	

Après une injection, une amélioration du délai médian de récupération d'un  $T_1 \geq 10\%$  a été observée dans le groupe BRIDION 16 mg/kg par rapport au groupe récupération spontanée : 4,2 minutes versus 7,1 minutes,  $p < 0,001$ .

*Note : les curares utilisés ayant été différents entre les groupes l'interprétation des résultats est difficile.*

### 3.1.4. Population pédiatrique : **Etude 19.4.306**

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de BRIDION en fonction de la dose administrée (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg et 4 mg/kg) chez 18 patients sous anesthésie générale avec bloc neuromusculaire induit par rocuronium 0,6 mg/kg. Les patients ont été stratifiés a priori en fonction de l'âge : nourrissons (28 jours à 23 mois, n=2), enfants (2 à 11 ans, n=4), adolescents (12 à 17 ans, n=6) et adultes (18 à 65 ans, n=6). Les résultats de cette étude sont présentés dans l'annexe jointe au présent avis. Compte-tenu du faible nombre de patients inclus, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

## 3.2. Tolérance

### 3.2.1. Décurarisation après bloc neuromusculaire modéré

#### **Etude 19.4.301 :**

Au cours de cette étude, 84 patients sur 96 (87,5%) ont présenté au moins un événement indésirable : 41/48 patients (85,4%) du groupe BRIDION 2 mg/kg et 43/48 patients (89,6%) du groupe néostigmine 50 µg/kg. Ces événements étaient graves chez 5 patients : deux dans le groupe BRIDION (hémorragies postopératoires) et trois dans le groupe néostigmine (infection, ischémie aiguë et nausée et vomissement).

24 patients sur 96 (25%) ont eu un effet indésirable : 14 /48 (29%) dans le groupe BRIDION 2 mg/kg et 10/48 (21%) dans le groupe néostigmine 50 µg/kg. Les plus fréquents ont été : nausées (4 patients versus 4), vomissements (4 versus 0), sécheresse buccale (3 versus 3).

#### **Etude 19.4.310 :**

Au cours de cette étude, 55 patients sur 73 (75,3%) ont présenté au moins un événement indésirable : 27/34 patients (79,4%) du groupe BRIDION 2 mg/kg et 28/38 patients (71,8%) du groupe néostigmine 50 µg/kg.

6 patients sur 73 (8,2%) ont eu un effet indésirable : 5 dans le groupe BRIDION 2 mg/kg et 1 dans le groupe néostigmine 50 µg/kg. Les plus fréquents ont été : nausées (1 patient versus 1), (frissons 1 versus 0), (tremblements 1 versus 0).

### 3.2.2. Décurarisation après bloc neuromusculaire profond : **Etude 19.4.302**

Au cours de cette étude, 73/75 patients (97,3%) des patients du groupe rocuronium versus 79/82 (96,3%) du groupe vécuronium ont présenté au moins un événement indésirable : 36/37 patients (97,3%) et 46/46 (100%) du groupe BRIDION 4 mg/kg, 37/38 (97,4%) et 33/44 patients (91,7%) du groupe néostigmine 70 µg/kg.

Ces événements étaient graves chez 7 patients : 4 du groupe BRIDION (hémorragies, iléus, atélectasie et abcès rénal) et 3 du groupe néostigmine (dyspnée, perforation gastrique et iléus).

41 patients sur 157 (26%) ont eu un effet indésirable : 19/83 (22,9%) dans le groupe BRIDION 4 mg/kg et 22/82 (26,8%) dans le groupe néostigmine 70 µg/kg. Les plus fréquents ont été : nausées (5 patients versus 7), vomissements (3 versus 3), hypertension (3 versus 3), faiblesse musculaire (3 versus 3).

### 3.2.3. Décurarisation immédiate : **Etude 19.4.303**

Au cours de cette étude, 103/110 patients (93,6%) des patients ont présenté au moins un événement indésirable : 52/55 patients (92,9%) du groupe rocuronium + BRIDION 16 mg/kg versus et 51/55 (94,4%) du groupe succinylcholine 1 mg/kg + récupération spontanée.

16 patients ont eu un effet indésirable, 8 dans le groupe rocuronium + BRIDION 16 mg/kg et 8 dans le groupe succinylcholine 1 mg/kg + récupération spontanée. Les plus fréquents ont été : nausées (2 patients versus 1), tremblement (1 versus 0), rétention urinaire (1 versus 0).

## 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de BRIDION ont été évaluées dans le cadre de quatre études de phase III dans trois situations de décurarisation.

Pour la décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire modéré (études 19.4.301 et 19.4.310), une amélioration du délai médian de récupération du rapport  $T_4/T_1 \geq 0,9$  a été observée dans le groupe BRIDION 2 mg/kg par rapport au groupe néostigmine 50 µg/kg :

- Etude 19.4.301 : groupe pré-traité par rocuronium : 1,4 minutes versus 17,6, groupe pré-traité par vécuronium : 2,1 versus 18,9,  $p < 0,001$ ,
- Etude 19.4.310 : 1,9 minutes versus 7,2 minutes,  $p < 0,001$ .

Aucune étude évaluant l'efficacité de BRIDION après d'autres curares (atracurium, mivacurium et cisatracurium) n'est disponible dans la décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire modéré .

Pour la décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire profond (étude 19.4.302) une amélioration du délai médian de récupération du rapport  $T_4/T_1 \geq 0,9$  a été observée dans le groupe BRIDION 4 mg/kg par rapport au groupe néostigmine 70 µg/kg :

- groupe pré-traité par rocuronium : 2,7 minutes versus 49,0  $p < 0,001$ ,
- groupe pré-traité par vécuronium : 3,3 versus 49,9,  $p < 0,001$ .

Aucune étude évaluant l'efficacité de BRIDION après d'autres curares (atracurium, mivacurium et cisatracurium) n'est disponible dans la décurarisation en routine d'un bloc neuromusculaire profond.

Pour la décurarisation immédiate, (étude 19.4.303) une amélioration du délai médian de récupération d'un  $T_1 \geq 10\%$  a été observée dans le groupe rocuronium + BRIDION 16 mg/kg par rapport au groupe succinylcholine + récupération spontanée : 4,2 minutes versus 7,1 minutes,  $p < 0,001$ .

Aucune étude évaluant l'efficacité de BRIDION après d'autres curares (pancuronium, vecuronium) n'est disponible dans la décurarisation immédiate.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces quatre études (>10%) ont été : nausées, vomissements, vertiges.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les curares sont utilisés au cours d'anesthésies générales pour faciliter l'intubation trachéale et certains actes opératoires nécessitant un relâchement musculaire complet ou une immobilité parfaite. L'une des conséquences de leur utilisation est la curarisation résiduelle en post-opératoire, potentiellement grave et pouvant engager le pronostic vital des patients.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe des alternatives thérapeutiques que dans la décurarisation des blocs neuromusculaires modérés.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau représenté par les complications de la curarisation par le rocuronium ou le vécuronium est faible, du fait du nombre restreint de patients concernés.

Il existe un besoin thérapeutique à améliorer la prise en charge des patients nécessitant une décurarisation, et en particulier une décurarisation immédiate (urgence), qui ne constitue pas, toutefois, un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact populationnel en termes de morbi-mortalité pour la spécialité BRIDION.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité BRIDION.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

BRIDION apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique :

- dans la décurarisation programmée après bloc neuromusculaire (modéré ou profond) induit par le rocuronium ou le vécuronium chez l'adulte,
- dans la décurarisation immédiate (en urgence) après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'adulte,
- dans la décurarisation en routine après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'enfant et l'adolescent.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>4,5,6</sup>

#### *Indications :*

Chez l'adulte, la curarisation facilite l'intubation endotrachéale à condition d'injecter une dose de curare suffisante pour obtenir un relâchement musculaire complet et de n'intuber qu'après le délai nécessaire à l'installation de l'effet maximal du curare.

Chez l'enfant, la curarisation ne rend pas plus facile l'intubation trachéale. Aucune étude ne permet de dire que l'incidence des complications liées à l'intubation trachéale soit différente avec ou sans curare.

La curarisation peut être utile pour éviter des mouvements intempestifs susceptibles d'altérer la qualité de l'acte opératoire.

<sup>4</sup> « Indications de la curarisation en anesthésie » conférence de consensus, SFAR, 12 juillet 1999

<sup>5</sup> Meistelman et al. « Curarisation peropératoire » SFAR 2005, les essentiels.

<sup>6</sup> « Recommandations pour la Pratique Clinique Sédation, analgésie et curarisation en réanimation » conférence de consensus SFAR, 2000.

Une sédation suffisamment profonde permet d'éviter le plus souvent l'utilisation des curares dont les indications doivent être fréquemment réévaluées. Cependant cette alternative n'est pas toujours applicable, soit à cause de la mauvaise tolérance hémodynamique, soit à cause du délai de réveil.

#### *Décurarisation :*

La curarisation résiduelle peut être source de dépression respiratoire postopératoire. Elle se définit comme un rapport T4/T1 inférieur à 90 %. Elle doit être systématiquement recherchée en fin d'intervention y compris en cas d'administration d'une dose unique de curare non dépolarisant.

Les tests cliniques ne suffisent pas à garantir l'absence de curarisation résiduelle ; le monitoring instrumental constitue l'élément principal du suivi de la décurarisation. Il repose sur le train of four (TOF ou train de quatre) à l'adducteur du pouce avec évaluation visuelle ou tactile de la réponse. La présence de quatre réponses (T<sub>1</sub> à T<sub>4</sub>) au TOF ne constitue pas un critère de décurarisation complète. Il faut pouvoir affirmer en plus l'absence d'épuisement par le double burst stimulation (DBS) ou l'enregistrement du TOF.

La décurarisation pharmacologique est recommandée si la décurarisation complète ne peut être affirmée. Elle n'est envisageable qu'à partir du moment où il existe au moins deux, et au mieux quatre réponses au TOF. Elle consiste en l'injection de néostigmine à la dose de 40 à 50 µg.kg<sup>-1</sup>. La néostigmine est associée à l'atropine à la dose de 15 à 20 µg.kg<sup>-1</sup>. Les contre-indications à la décurarisation pharmacologique sont exceptionnelles. La décurarisation peut être retardée par une hypothermie, des perturbations hydroélectrolytiques ou des interférences médicamenteuses

Dans les études soumises au dossier, l'efficacité de BRIDION a été démontrée versus néostigmine dans la prise en charge de la décurarisation après bloc neuromusculaire modéré ou profond induit par rocuronium ou vécuronium . L'efficacité de BRIDION après curarisation par rocuronium a également été établie par rapport à la récupération spontanée après curarisation par succinylcholine dans la prise en charge de la décurarisation immédiate.

#### **4.4. Population cible**

Chez l'adulte, la population cible de BRIDION est constituée par les patients sous anesthésie générale avec bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium nécessitant une décurarisation pharmacologique.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- le nombre d'anesthésie annuelle peut être estimé à 6,4 millions<sup>7</sup>,
- le rocuronium ou le vécuronium seraient utilisés chez environ 150 000 patients,
- environ 23 000 patients devront être décurarisés.

Dans la population pédiatrique, la population cible de BRIDION est constituée par les patients sous anesthésie générale avec bloc neuromusculaire induit par rocuronium nécessitant une décurarisation pharmacologique.

Elle peut être estimée, selon les experts, à partir des données suivantes :

- le nombre d'anesthésie pédiatrique annuelle peut être estimé à 1,3 millions,
- 25% des patients reçoivent un curare, le rocuronium est prescrit dans 2% des cas,
- La décurarisation est proposée dans environ 50% des cas,

La population pédiatrique peut ainsi être estimée à 3000 enfants par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

---

<sup>7</sup> Conférence de presse de la SFAR du 18 septembre 2003, «La sécurité anesthésique : où en est-on ?», Premiers résultats des enquêtes nationales : " mortalité liée à l'anesthésie "et " démographie des anesthésistes réanimateurs

**Annexe**  
**Résumé des résultats de l'étude 19.4.306.**

Délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9 chez les nourrissons

	Groupe posologique				
	Placebo	Sug. 0,5mg/kg	Sug. 1,0mg/kg	Sug. 2,0mg/kg	Sug. 4,0mg/kg
N	2	2	2	1	1
Moyenne (SD)	20mn 59s (11mn 18s)	3mn 43s (0mn 38s)	2mn 25s (0mn 42s)	0mn 35s (-)	0mn 40s (-)
Médiane	20mn 59s	3mn 43s	2mn 25s	0mn 35s	0mn 40s
Min-Max	12mn 59s – 28mn 58s	3mn 16s – 4mn 10s	1mn 55s – 2mn 54s	0mn 35s - 0mn 35s	0mn 40s – 0mn 40s

Délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9 chez les enfants

	Groupe posologique				
	Placebo	Sug. 0,5 mg/kg	Sug. 1,0 mg/kg	Sug. 2,0 mg/kg	Sug. 4,0 mg/kg
N	4	5	5	4	4
Moyenne (SD)	19mn 34s (10mn 58s)	5mn 13s (3mn 30s)	3mn 57s (3mn 14s)	1mn 12s (0mn 21s)	1mn 34s (1mn 54s)
Médiane	19mn 02s	3mn 42s	2mn 39s	1mn 09s	0mn 38s
Min - Max	8mn 25s – 31mn 47s	2mn 22s – 10mn 56s	1mn 54s – 9mn 36s	0mn 51s – 1mn 37s	0mn 36s – 4mn 25s

Délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9 chez les adolescents

	Groupe posologique				
	Placebo	Sug. 0,5 mg/kg	Sug. 1,0 mg/kg	Sug. 2,0 mg/kg	Sug. 4,0 mg/kg
N	5	5	6	6	6
Moyenne (SD)	22mn 46s (13mn 06s)	11mn 58s (17mn 39s)	1mn 46s (0mn 22s)	1mn 52s (1mn 42s)	1mn 05s (0mn 15s)
Médiane	23mn 22s	4mn 37s	1mn 40s	1mn 08s	1mn 05s
Min - Max	6mn 50s – 41mn 40s	1mn 56s – 43mn 27s	1mn 28s – 2mn 27s	0mn 42s – 5mn 14s	0mn 44s – 1mn 26s

Délai de récupération du rapport  $T_4/T_1$  supérieur ou égal à 0,9 chez les adultes

Délai de récupération du rapport $T_4/T_1$ à	Groupe posologique				
	Placebo	Sug. 0,5 mg/kg	Sug. 1,0 mg/kg	Sug. 2,0 mg/kg	Sug. 4,0 mg/kg
N	6	5	5	5	5
0,7 (moyenne - SD)	19mn 39s (5mn 23s)	1mn 37s (0mn 15s)	1mn 16s (0mn 21s)	0mn 52s (0mn 14s)	1mn 07s (0mn 23s)
0,8 (moyenne - SD)	24mn 46s (9mn 20s)	2mn 13s (0mn 36s)	1mn 22s (0mn 21s)	1mn 04s (0mn 14s)	1mn 16s (0mn 18s)