

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rémimazolam

BYFAVO 20 mg et 50 mg,

poudre pour solution injectable

BYFAVO 50 mg,poudre pour solution à diluer pour solution injectable /
pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

- ➔ Sédation / anesthésie générale
- ➔ Adulte
- ➔ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement pour :**

- BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable chez l'adulte pour la sédation procédurale,
- BYFAVO (rémimazolam) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion chez l'adulte pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale.

Place dans la stratégie thérapeutique	Sédation procédurale chez l'adulte La Commission considère que BYFAVO (rémimazolam) est une option thérapeutique de première intention pour la sédation procédurale chez l'adulte. L'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale (AG) chez l'adulte La Commission considère que BYFAVO (rémimazolam) est un traitement de première intention pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale chez l'adulte.
Service médical rendu (SMR)	Sédation procédurale chez l'adulte (BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable) IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM. Induction et le maintien par voie intraveineuse de l'AG chez l'adulte (BYFAVO 50 mg) IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sédation procédurale chez l'adulte (BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable) Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité du rémimazolam par rapport au placebo dans deux études de phase III (études 006 et 008), en termes de pourcentage de réussite de l'intervention (critère de jugement principal composite) chez des patients subissant une bronchoscopie ou coloscopie, en association au fentanyl, – de la démonstration de la non-infériorité du rémimazolam par rapport au propofol dans une étude de phase III, en termes de pourcentage de réussite de l'intervention (critère de jugement principal composite) chez des patients subissant une coloscopie ; mais prenant en compte : – la faible robustesse des données disponibles du fait notamment : • du caractère ouvert des études pivotales 006 et 008 et confirmatoire 015, • de la conduite en simple aveugle de l'étude RF-6, • du caractère exploratoire des critères de jugements secondaires, tels que le délai d'action et le temps de récupération, en l'absence de méthode pour contrôler le risque α, • de la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal composite des études, – l'absence de donnée comparative robuste permettant de démontrer un avantage du rémimazolam en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives disponibles, – le besoin médical déjà couvert par les alternatives, la Commission considère que BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la sédation procédurale chez l'adulte. Induction et le maintien par voie intraveineuse de l'AG chez l'adulte (BYFAVO 50 mg) Compte tenu : – de la démonstration de la non-infériorité du rémimazolam par rapport au propofol dans deux études de phase III (études ONO 2745-05 et CNS7056-022), chez des patients programmés pour une intervention chirurgicale, en termes de : • fonctionnalité en tant qu'anesthésique général appréciée par un critère de jugement principal composite évaluant l'échec de la procédure à travers 3 variables : « réveil ou mémorisation peropératoire », « nécessité d'une sédation de secours par d'autres sédatifs » et « mouvement du corps », dans l'étude étude ONO-2745-05, • de maintien de l'AG, défini par un pourcentage de temps avec indice Narcotrend ≤ 60 (critère de jugement principal) durant la période d'entretien de l'AG, dans l'étude CNS7056-022, mais prenant en compte : – la faible robustesse des données disponibles du fait notamment : • de la conduite en simple aveugle des deux études ne permettant pas d'exclure un biais d'évaluation,

- le nombre plus important de déviations du protocole dans le groupe rémimazolam (13,6 % vs 4,8 %), remettant en cause la validité interne du résultat obtenu sur le critère de jugement principal,
 - l'impossibilité d'interpréter les résultats sur le critère de jugement secondaires clé de l'étude CNS7056-022, suggérant une meilleure stabilité hémodynamique du rémimazolam, compte tenu des modifications post-hoc faites sur le plan d'analyse statistique,
 - de la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal composite dans l'étude ONO-2745-05,
- l'absence de donnée comparative robuste permettant de démontrer un avantage du rémimazolam en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives disponibles dont le propofol,
- le besoin médical déjà couvert par les alternatives,

la Commission considère que BYFAVO 50 mg (rémimazolam), poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge d'induction et de maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale chez l'adulte.

Population cible	Sédation procédurale chez l'adulte (BYFAVO 20 mg) La population cible est estimée à environ 3 millions de patients. Induction et le maintien par voie intraveineuse de l'AG chez l'adulte (BYFAVO 50 mg) La population cible est estimée à environ 8 millions de patients.
-------------------------	--

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	18
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	27
5.6 Autres recommandations de la Commission	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription de : – BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable, dans l'indication chez l'adulte pour la sédation procédurale et, – BYFAVO (rémimazolam) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, dans l'indication chez l'adulte pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : BYFAVO (rémimazolam) 20 mg : « le rémimazolam est indiqué chez l'adulte pour la sédation procédurale. » BYFAVO (rémimazolam) 50 mg : « le rémimazolam est indiqué chez l'adulte pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	rémimazolam (code N05CD14) BYFAVO 20 mg, poudre pour solution injectable – 10 flacons en verre (CIP : 34009 550 956 2 0) BYFAVO 50 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion – 10 flacons en verre (CIP : 34009 550 956 3 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIATRIS SANTE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/03/2021 (BYFAVO 20 mg, sédation procédurale chez l'adulte) Date des rectificatifs et teneur : – 31/03/2023 : ajout d'un nouveau dosage et extension d'indication (BYFAVO 50 mg, induction et maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale chez l'adulte)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) 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 (article R.5121-96 du code de la santé publique).
Posologie dans l'indication évaluée	– Sédation procédurale Pour l'induction de la sédation avec ou sans opioïde, la posologie recommandée est respectivement une injection de 5 mg (2 ml) ou 7 mg (2,8 ml) de rémimazolam sur 1 minute. Concernant le maintien de la sédation, une injection de 2,5 mg (1 ml) est recommandée. Pour les personnes âgées de 65 ans ou plus et/ou avec un score ASA de III ou IV et/ou un poids corporel inférieur à 50 kg des ajustements posologiques à la baisse sont nécessaires.

	Pour plus de précisions, se référer au RCP. – Anesthésie générale Pour l'induction de l'anesthésie générale, une vitesse de perfusion de 6 mg/min est recommandée, et peut être augmentée jusqu'à 12 mg/min selon la réponse du patient. La dose initiale recommandée pour l'entretien de l'anesthésie est de 1 mg/min de rémimazolam avec une fourchette de 0,1 à 2,5 mg/min selon le jugement clinique afin de maintenir une anesthésie satisfaisante. Des bolus supplémentaires de 6 mg sur une minute peuvent être administrés en fonction des besoins. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une benzodiazépine hydrosoluble administrée par voie intraveineuse.
Mécanisme d'action	Le rémimazolam est un sédatif de type benzodiazépine à action ultra-courte. La demi-vie de distribution moyenne est de 0,5 à 2 minutes et la demi-vie d'élimination moyenne de 7 à 11 minutes.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe, le médicament est pris en charge en Allemagne et aux Pays-Bas dans l'indication de sédation procédurale et une demande de prise en charge est en cours en Espagne, en Italie et en Belgique. Aux Etats-Unis, BYFAVO (rémimazolam) 20 mg et 50 mg dispose d'une AMM avec un libellé similaire : – « BYFAVO (rémimazolam) 20 mg est une benzodiazépine indiquée pour l'induction et le maintien de la sédation procédurale chez les adultes subissant des interventions d'une durée maximale de 30 minutes. » et, – « BYFAVO (rémimazolam) 50 mg est indiqué chez l'adulte pour l'induction intraveineuse et l'entretien de l'anesthésie générale. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 avril 2024. • Date d'adoption : 24 avril 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1,2,3,4,5}

La sédation procédurale et l'anesthésie générale (AG) sont des techniques médicales utilisées pour induire respectivement une baisse ou une perte de conscience chez les patients afin de réduire leur anxiété et leur inconfort lors de procédures médicales ou chirurgicales. La sédation procédurale est

¹ Bazin JE, Vignaud M, Petit A et al. L'induction anesthésique. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008.

² [Information médicale sur l'anesthésie - La SFAR](#)

³ Benzoni T, Cascella M. Procedural Sedation. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551685/>

⁴ Sheta, Saad A. Analgésie sédatrice procédurale. [En ligne] 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2900045/>

⁵ Anesthesiologists, American Society of. Continuum de la profondeur de la sédation : Définition de l'anesthésie générale et niveaux de sédation/analgesie. [En ligne] Octobre 2019. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/statement-on-continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>

généralement utilisée pour des interventions moins invasives ou des procédures ambulatoires, tandis que l'anesthésie générale est souvent nécessaire pour des interventions chirurgicales plus lourdes ou complexes.

L'anesthésie générale diffère de la sédation procédurale par la profondeur de la sédation/hypnose, la durée et souvent la capacité du patient à respirer de manière autonome ou à nécessiter une assistance respiratoire. L'AG peut être obtenue par différentes méthodes, notamment l'anesthésie par inhalation ou l'anesthésie intraveineuse totale.

L'anesthésie générale se compose de 3 phases : l'induction, l'entretien et le réveil. Pendant la phase d'induction, les médicaments sont administrés pour induire rapidement la perte de conscience et permettre au patient de passer de l'état conscient à l'anesthésie. Pendant la phase d'entretien, les médicaments sont continuellement administrés pour maintenir l'anesthésie pendant toute la durée de la procédure chirurgicale. Enfin, lors de la phase de réveil, les médicaments sont progressivement arrêtés ou inversés permettant au patient de retrouver progressivement conscience et de récupérer ses fonctions physiologiques normales.

Ces interventions peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie des patients, car elles peuvent entraîner des complications postopératoires, telles que des nausées, des vomissements, des douleurs, des troubles neurocognitifs et une récupération prolongée. Les complications peuvent varier en fonction de la procédure spécifique, de la durée de la sédation/anesthésie et des facteurs individuels du patient.

Les complications graves associées à la sédation procédurale sont rares, cependant elle comporte des risques inhérents et des événements indésirables (EI) peuvent survenir notamment une dépression respiratoire, une obstruction des voies respiratoires, une hypo-hypertension artérielle ou une hypoxie.

En ce qui concerne l'épidémiologie, la sédation procédurale est utilisée pour de multiples procédures avec par exemple les endoscopies, bronchoscopies et cataractes en milieu hospitalier ou encore la réduction des fractures osseuses et le soin des plaies dans les urgences. Selon avis d'expert, la prévalence de la sédation procédurale est de 0,8 %.

En France, environ 8 millions d'anesthésies sont pratiquées chaque année, dont 6 millions d'anesthésies générales (AG) et 2 millions d'anesthésies locorégionales (ALR).

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la sédation procédurale est d'obtenir une sédation et un soulagement de la douleur tout en minimisant la dépression respiratoire, l'hypoxie et l'hypotension et en permettant de préserver la perméabilité des voies aériennes et la ventilation spontanée malgré des niveaux de conscience réduits.

En France, la stratégie de prise en charge de la sédation procédurale comprend généralement des benzodiazépines telles que le midazolam pour ses propriétés anxiolytiques et hypnotiques. Les opioïdes comme le fentanyl, le rémifentanyl et la mépéridine peuvent être co-administrés pour soulager la douleur associée à la procédure. De plus, des agents sédatifs tels que le propofol peuvent être utilisés pour induire et maintenir un état de sédation contrôlé.

La kétamine est également utilisée pour la sédation procédurale dans certains contextes tels que les situations d'urgence ou chez les patients ayant des contre-indications aux autres agents sédatif.

L'anesthésie générale s'accompagne d'une diminution des réactions neurovégétatives et d'une altération transitoire des fonctions respiratoires et cardiovasculaires. Ses objectifs sont la perte de conscience, l'absence de douleur et le relâchement musculaire.

Chez l'adulte, il n'existe pas une unique stratégie d'induction et d'entretien de l'anesthésie spécifiquement recommandée, qu'elle soit réalisée en hospitalisation complète ou en ambulatoire. Néanmoins les anesthésiques administrés par voie IV sont préférés chez l'adulte. Les stratégies anesthésiques font l'objet de recommandations (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, SFAR⁶) ; elles dépendent en particulier du type de patient et du type de chirurgie. Tous les anesthésiques généraux administrés par voie IV et disposant d'une AMM dans cette indication (i.e. le propofol, l'étomidate, le thiopental⁷, le midazolam et la kétamine) peuvent être utilisés, seuls ou en association.

Les anesthésiques halogénés (sévoflurane, desflurane, isoflurane), administrés en inhalation disposent également d'une AMM dans cette indication. L'halothane n'est plus utilisé.

Le midazolam est une benzodiazépine régulièrement utilisé au bloc opératoire comme agent sédatif en adjuvant de l'anesthésie. Les hypnotiques sont régulièrement associés aux opiacés pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie.

Les interventions chirurgicales peuvent être à l'origine d'une douleur postopératoire dont la durée varie de quelques heures à quelques jours. En dehors de la kétamine, les agents hypnotiques sont peu analgésiants. Ils sont généralement donc associés à des agents analgésiques. La prise en charge d'une douleur aiguë pendant et après la chirurgie passe généralement par la prescription d'antalgiques opiacés et non opiacés. Les antalgiques opiacés, sufentanil et rémifentanil sont préférentiellement utilisés mais hors du cadre post-opératoire. L'alfentanil, et le fentanyl, avec une demi-vie longue, sont moins utilisés.

La kétamine est utilisée en péri-opératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes postopératoires. Son utilisation s'effectue aussi, hors AMM, dans la prise en charge des douleurs aux urgences et des douleurs neuropathiques chroniques rebelles⁸.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de BYFAVO (rémimazolam) sont les médicaments ayant une AMM ou étant recommandés chez l'adulte pour la sédation procédurale ou pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale.

– Dans la sédation procédurale de l'adulte

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation dans l'induction pour la sédation procédurale chez l'adulte :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM chez l'adulte pour la sédation procédurale.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
midazolam				
Génériques de HYPNOVEL⁹ (chlorhydrate de midazolam)	SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale	NA	NA	NA

⁶ Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Recommandations Formalisées d'Experts. Prise en charge anesthésique des patients en hospitalisation ambulatoire, 2010. Disponible à : [SFAR Société Française d'Anesthésie et de Réanimation](#)

⁷ le thiopental est indiqué dans « l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale intraveineuse (seul ou en association) » mais il n'est plus utilisé dans cette indication.

⁸ Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) – Comité douleur – ALR. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE. 8 oct 2018. Disponible à : <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>

⁹ Les spécialités HYPNOVEL 1 mg/ml et 5 mg/ml, en solution injectable, ne sont plus commercialisées depuis 2012.

Mylan, Panpharma, Aguettant, Accord, AS Kalceks, Baxter SAS				
propofol				
DIPRIVAN (propofol) AstraZeneca et génériques	Le propofol peut être utilisé pour : – la sédation des patients ventilés requérant des soins intensifs en unité de réanimation chirurgicale ou médicale. – la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale Réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans	12/06/2002 (Inscription)	Important	ASMR V
		07/04/2004 (inscription)	Important	ASMR IV
PROPOFOL LIPURO (propofol) B Braun Melsungen	Le propofol peut être utilisé pour : – la sédation des patients ventilés en unité de soins intensifs ; – la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale	24/06/2009 (Réévaluation)	Important	ASMR V

NA : non applicable

– Dans l'induction et le maintien de l'anesthésie générale de l'adulte

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation dans l'induction et le maintien de l'anesthésie générale de l'adulte :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
kétamine				
Génériques de KETALAR¹⁰. (kétamine) Aguettant, Renaudin, Panpharma	Anesthésies générales : La Kétamine peut être utilisée : – soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures ; – soit comme agent d'induction de l'anesthésie avant l'administration d'autres – soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote.	NA	NA	NA
eskétamine				
ESKETAMINE IDD (eskétamine) International drug development	Induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques.	21/07/2021 (inscription)	Important	ASMR V
propofol				
DIPRIVAN (propofol) AstraZeneca et génériques	Le propofol est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale. Le propofol peut être administré chez l'adulte, chez l'enfant et chez le nourrisson de plus de 1 mois.	12/06/2002 (inscription)	Important	ASMR V

¹⁰ Les spécialités KETALAR 10 mg/ml et 50 mg/ml, solution injectable (kétamine), ne sont plus commercialisées depuis 2001.

PROPOFOL LIPURO (propofol) <i>B Braun Melsungen</i>		Agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois.	24/06/2009 (Réévaluation)	Important	ASMR V
midazolam					
Génériques de HYPNOVEL¹¹ (chlorhydrate de midazolam) <i>Mylan, Panpharma, Aguettant, Accord, AS Kalceks, Baxter SAS</i>		Induction de l'anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques et/ou morphiniques chez l'adulte, et chez l'enfant (y compris le prématuré). Entretien de l'anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques et/ou morphiniques chez l'adulte-	NA	NA	NA
thiopental					
Générique de PENTOTHAL¹² (thiopental sodique) <i>Vuab Pharma A.S.</i>		Induction et entretien de l'anesthésie générale intraveineuse (seul ou en association).	15/05/2019 (Inscription)	Important	ASMR V
THIOPENTAL PANPHARMA (Thiopental) <i>Panpharma</i>		– Anesthésie de courte durée sans intubation (anesthésie brève lors d'interventions chirurgicales ne nécessitant aucune préparation pour une ventilation mécanique) ; – Induction d'une anesthésie générale avec ou sans intubation (induction d'une anesthésie de plus longue durée pour des interventions chirurgicales avec ou sans préparation pour une ventilation mécanique).	13/12/2017 (Inscription)	Important	ASMR V
étomidate					
HYPNOMIDATE (étomidate) <i>Critical Care B.V</i>		Hypnotique pur à brève durée d'action, l'étomidate 2 mg/ml peut être utilisé comme : – agent inducteur de l'anesthésie générale, – potentialisateur d'agents anesthésiques gazeux ou volatils.	ND	ND	ND
ETOMIDATE LIPURO (étomidate) <i>B Braun Melsungen AG</i>					
morphiniques					
SUFENTA (Citrate de sufentanil) <i>Piramal Critical Care B.V et génériques</i>		Agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardio-vasculaire	ND	Important	ND
sévoflurane					
Générique de SEVORANE¹³ (sévoflurane) <i>Baxter</i>		Induction et entretien d'une anesthésie générale chez l'adulte et l'enfant de tout âge, y compris le nouveau-né à terme.	ND	ND	ND
SOJOURN 100 % (sévoflurane) <i>CSP</i>		Induction et entretien d'une anesthésie générale chez l'adulte et l'enfant de tout âge, y compris le nouveau-né à terme.	13/05/2020 (Inscription)	Important	ASMR V
desflurane					

¹¹ Les spécialités HYPNOVEL 1 mg/ml et 5 mg/ml, en solution injectable, ne sont plus commercialisées depuis 2012.

¹² Les spécialités PENTOTHAL 500 mg et 1g ne sont plus commercialisées depuis 2011.

¹³ Les spécialités SEVORANE 100 ml, liquide pour inhalation par vapeur, ne sont plus commercialisés depuis 2006.

SUPRANE (desflurane) Baxter et génériques	Le desflurane est un anesthésique par inhalation pour patients hospitalisés ou ambulatoires indiqué dans : – l'induction et/ou l'entretien de l'anesthésie chez l'adulte, – ou l'entretien de l'anesthésie chez l'enfant.	ND	ND	ND
isoflurane				
ISOFLURANE BELAMONT (isoflurane) Piramal Critical Care B.V	Anesthésie générale par inhalation, utilisable en induction et entretien.	ND	ND	ND

NA : Non applicable ND : Non disponible

➔ Traitements non-médicamenteux

Les principales techniques anesthésiques non médicamenteuses sont l'hypnosédation pré et peropératoire.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans les deux indications, le besoin médical est actuellement couvert par les nombreuses alternatives disponibles citées ci-dessus. Il persiste cependant un besoin de disposer de produits efficaces mieux tolérés tel que sur la dépression respiratoire et/ou hémodynamique, notamment pour les patients âgés ou les patients à score ASA élevé.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BYFAVO (rémimazolam) repose sur

- **Six études cliniques dans la sédation procédurale :**
 - deux études de phases III, de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques, ayant comparé le rémimazolam au placebo et par rapport au midazolam (en ouvert), en association au fentanyl chez des patients adultes ayant un score ASA (*American Society of Anesthesiologist*¹⁴) de I à III et qui devaient subir, respectivement, une coloscopie (étude **CNS7056-006**¹⁵) ou une bronchoscopie (**CNS7056-008**¹⁶) ; selon la même méthodologie
 - une étude de phase III (**CNS7056-015**¹⁷), de tolérance, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance du rémimazolam au placebo

¹⁴ Le score ASA (American Society of Anesthesiologists) définit le statut du patient et est coté de I (patient en bonne santé) à VI (patient en état de mort cérébrale). Un score ASA de II et III respectivement définit un patient avec une maladie systémique légère ou modérée et un patient avec une maladie systémique sévère.

¹⁵ Douglas K. Rex, MD; Raj Bhandari, MD; Taddese Desta, MD et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy (American Society for Gastrointestinal Endoscopy). Volume 88, No.3 :2018. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2351>

¹⁶ Nicholas J. Pastis, MD; Lonny B. Yarmus, DO; Frank Schippers, MD et al. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy (CHEST Journal). 2019; 155(1):137-146. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>

¹⁷ Rex, Douglas K ; Bhandari, Raj ; Lorch, Daniel G. and al. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial (Digestive and Liver Disease) 53 (2021) 94–101. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.039>

et au midazolam (en ouvert et uniquement descriptif), en association au fentanyl chez des patients adultes ayant un score ASA de III à IV¹⁸ et qui devaient subir une coloscopie, détaillé dans la rubrique 2.3 ;

- une étude de phase IIb (**CNS7056-004**¹⁹), de recherche de dose, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant évalué plusieurs doses de rémimazolam au midazolam chez des patients adultes ayant un score ASA de I à III et qui devaient subir une coloscopie ; compte tenu de l'objectif de l'étude de recherche de dose, cette étude ne sera pas détaillée dans cet avis ;
 - deux études de phases IIb (**RF-5**²⁰) et III (**RF-6**²¹), de non-infériorité versus propofol, randomisées, en simple aveugle, multicentrique, ayant comparé le rémimazolam au propofol chez des adultes ayant un score ASA de I à II (RF-5) ou de I à III (RF-6) et qui devaient subir une coloscopie ; compte tenu de l'objectif de l'étude de recherche de dose, l'étude RF5 ne sera pas détaillée dans cet avis ;
- **Trois études cliniques dans l'anesthésie générale :**
- une étude de phase IIb/III (**ONO-2745-05**), de non-infériorité versus propofol, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, ayant évalué plusieurs doses de rémimazolam au propofol lors d'une chirurgie, chez des patients de classe ASA I ou II, subissant une anesthésie générale,
 - une étude de phase III (**CNS7056-022**), de non-infériorité versus propofol, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, ayant évalué plusieurs doses de rémimazolam au propofol pendant une chirurgie électorale chez des patients ASA III ou IV,
 - une étude de phase II (**CNS7056-010**), de recherche de dose, randomisée, en simple aveugle, ayant évalué plusieurs doses de rémimazolam à l'association propofol et sévoflurane chez des patients subissant une anesthésie générale pour une chirurgie cardiaque ; coloscopie ; compte tenu de l'objectif de l'étude de recherche de dose, cette étude ne sera pas détaillée dans cet avis.

À noter que pour les études ayant évalué des schémas posologiques hors AMM (études CNS7056-015 et CNS7056-015-004), les résultats relatifs à ces groupes ne seront pas décrits dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Indication dans la sédation procédurale

3.2.1.1 Études CNS7056-006 (NCT02290873) et CNS7056-008 (NCT02296892)

Méthodologie

Il s'agit d'études de phase III, comparatives versus placebo (en double aveugle) et midazolam (en ouvert et uniquement descriptif), randomisées, multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du rémimazolam par rapport au placebo en termes de pourcentage de réussite de la procédure chez

¹⁸ Un score ASA IV correspond à un patient avec une maladie systémique sévère, qui est invalidante et menace la vie.

¹⁹ Daniel J. Pambianco, MD, Keith M. Borkett, BSc, Dennis S. Riff, MD et al. A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy (American Society for Gastrointestinal Endoscopy). Volume 83, No. 5 : 2016. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.062>

²⁰ Etude non publiée.

²¹ Etude non publiée.

des patients adultes avec un score ASA I à III, subissant respectivement une coloscopie (étude 006) et une bronchoscopie (étude 008), en association au fentanyl.

L'étude CNS75056-006 a débuté le 30/03/2015 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 19/04/2016.

L'étude CNS7056-008 a débuté le 04/06/2015 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 13/03/2017.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients adultes,
- programmés pour subir une coloscopie diagnostique ou thérapeutique (étude 006) ou une bronchoscopie flexible diagnostique ou thérapeutique (étude 008),
- score ASA-PS I à III,
- IMC ≤ 40 kg/m² (étude 006) et ≤ 45 kg/m² (étude 008)

Tous les patients ont reçu du fentanyl pour l'analgésie avant et pendant l'intervention (50 ou 75 µg ou une dose réduite pour les patients âgés/affaiblis et des doses supplémentaires de 25 µg à au moins 5 minutes d'intervalle, selon les besoins, mais ne dépassant pas 200 µg).

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 30 : 6 : 10) pour recevoir :

- **Groupe rémimazolam** : 5 mg (2 ml) de rémimazolam sur une minute par voie intraveineuse en dose initiale. Des doses supplémentaires de 2,5 mg (1 ml) à au moins 2 minutes d'intervalle ont été autorisées jusqu'à obtention d'une sédation adéquate, et si nécessaire pour la maintenir.
- **Groupe placebo** : placebo correspondant sur une minute par voie intraveineuse en dose initiale.
- **Groupe midazolam** : 1,75 mg de midazolam sur 2 minutes²² (posologie approuvée aux Etats-Unis et inférieure à la posologie retenue par l'AMM européenne). Des doses supplémentaires de 1,0 mg sur 2 minutes avec un intervalle de 2 minutes entre les doses étaient autorisées pour obtenir et maintenir une sédation adéquate.

Les patients ont reçu un traitement sédatif d'urgence (midazolam) si une sédation appropriée ne pouvait être obtenue pour commencer ou maintenir la procédure à un dosage à la discrétion de l'investigateur.

Des antagonistes, le flumazénil pour les benzodiazépines et la naloxone pour les opiacés, pouvaient être utilisés en cas de sédation excessive.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de succès de l'intervention, défini comme la satisfaction de tous les critères suivants :

- achèvement de la procédure de coloscopie/bronchoscopie, et
- aucun besoin de sédatif d'urgence, et
- pas besoin de plus de 5 doses du médicament étudié durant une période de 15 minutes (pour le midazolam : pas besoin de plus de 3 doses durant une période de 12 minutes).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT)²³.

²² ou 1,0 mg de midazolam pour les patients âgés de 60 ans ou plus, affaiblis ou atteints de maladies chroniques, en dose initiale. Des doses supplémentaires de 0,5 mg sur 2 minutes avec un intervalle de 2 minutes entre les doses ont été autorisées pour obtenir et maintenir une sédation adéquate.

²³ La population ITT était définie comme l'ensemble des patients randomisés dans l'étude.

Résultats de l'étude CNS7056-006

Un total de 461 patients a été randomisé, dont 298 patients dans le groupe rémimazolam, 60 dans le groupe placebo et 103 dans le groupe midazolam.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes à l'exception qu'il y avait davantage de patients définis comme en bonne santé (ASA-PS I) dans les groupes rémimazolam (32,1 %) et midazolam (36,3 %) en comparaison au groupe placebo (18,3 %).

Globalement, la majorité des patients avaient un score ASA-PS de I (sain) ou II (maladie systémique légère) : 31,2 % et 62,2 % respectivement, et 6,6 % des patients avaient un score ASA-PS de III (maladie systémique grave).

Dans la population en ITT, le rémimazolam a été supérieur au placebo sur le pourcentage de réussite de l'intervention : 91,3 % dans le groupe rémimazolam vs 1,7 % dans le groupe placebo, soit une différence de 89,6 % entre les deux groupes (IC95% = [85,05 ; 94,16] ; $p < 0,0001$).

À noter que la comparaison entre le rémimazolam et le midazolam est descriptive et aucun test statistique n'a été effectué et le groupe midazolam a été suivi en ouvert, les résultats sont par conséquent exploratoires. A titre indicatif, le pourcentage de réussite de l'intervention dans le groupe midazolam a été de 25,2 %.

Résultats de l'étude CNS7056-008

Un total de 446 patients a été randomisé, dont 310 patients dans le groupe rémimazolam, 63 dans le groupe placebo et 73 dans le groupe midazolam.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes à l'exception qu'il y avait davantage de patients atteints d'une maladie systémique sévère (ASA-PS III) dans le groupe placebo (47,5 %) en comparaison aux groupes rémimazolam (35,6 %) et midazolam (37,7 %).

Globalement, la majorité des patients avaient un score ASA-PS de II (58,9 %) ou III (37,6 %), et 3,5 % des patients avaient un score ASA-PS de I.

Dans la population en ITT, le rémimazolam a été supérieur au placebo sur le pourcentage de réussite de l'intervention : 80,6 % dans le groupe rémimazolam vs 4,8 % dans le groupe placebo, soit une différence de 75,8 % entre les deux groupes (IC95% = [69,03 ; 82,74] ; $p < 0,0001$).

À noter que la comparaison entre le rémimazolam et le midazolam est descriptive et aucun test statistique n'a été effectué et que le groupe midazolam a été suivi en ouvert, les résultats sont par conséquent exploratoires. A titre indicatif, le pourcentage de réussite de l'intervention dans le groupe midazolam a été de 32,9 %.

3.2.1.2 Etude RF-6

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III (RF-6), comparative versus propofol, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du rémimazolam par rapport au propofol en termes de pourcentage de réussite de la sédation chez des patients adultes avec un score ASA I à III (ASA I à II uniquement dans l'étude RF-5), subissant une coloscopie diagnostique ou thérapeutique.

L'étude RF-6 a débuté en avril 2018 et s'est terminée en juillet 2018.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés de 18 à 65 ans,
- programmés pour subir une coloscopie diagnostique ou thérapeutique
- score ASA-PS I à II pour l'étude RF-5 ou I à III pour l'étude RF-6,

- IMC compris entre 18 kg/m² et 28 kg/m²

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- **groupe rémimazolam 7 mg** : 7 mg (2,8 ml) de rémimazolam sur une minute par voie intraveineuse en dose initiale. Des doses supplémentaires de 2,5 mg (1 ml) sur 15 secondes et dans la limite de 5 doses au total (incluant la dose initiale) dans un laps de temps de 15 minutes ont été autorisées
- **groupe propofol** : 1,5 mg/kg de propofol sur une minute par voie intraveineuse en dose initiale. Des doses supplémentaires de 0,5 mg/kg sur 15 secondes et dans la limite de 5 doses au total (incluant la dose initiale) dans un laps de temps de 15 minutes ont été autorisées.

A noter que la posologie avec une dose d'induction de 7 mg de rémimazolam est approuvée par le RCP en cas sédation sans opioïde.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de succès de la sédation, défini comme la satisfaction de tous les critères suivants :

- réussite de la procédure, et
- absence de recours à un sédatif de secours, et
- pas besoin de plus de 5 doses du rémimazolam ou propofol dans une période de 15 minutes

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats

Un total de 480 patients a été randomisé, dont 360 patients dans le groupe rémimazolam et 120 dans le groupe propofol.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

Dans la population ITT, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le rémimazolam et le propofol sur le pourcentage de réussite de la sédation : 98,9 % dans le groupe rémimazolam 7 mg versus 99,2 % dans le groupe propofol, soit une différence de 0,3 % en faveur du propofol (IC_{95%} [-2,2 ; 1,7] ; p > 0,05).

Selon la limite de non-infériorité fixée à -0,05, le pourcentage de réussite de la sédation dans le groupe rémimazolam peut être considéré comme non inférieur à celui du groupe propofol.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les différentes études dans l'indication de la sédation procédurale chez l'adulte dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.2 Indication dans l'anesthésie générale

3.2.2.1 Etude ONO-2745-05

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase IIb/III japonaise, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du rémimazolam par rapport au propofol en termes d'induction et de maintien de l'anesthésie générale chez des patients adultes programmés pour une chirurgie nécessitant une intubation trachéale et une hospitalisation d'au moins 3 jours.

L'étude a débuté le 9/11/2012 (1^{er} patient inclus) et s'est terminée le 2/03/2013.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés d'au moins 20 ans,
- programmés pour une chirurgie nécessitant une intubation trachéale et une hospitalisation de d'au moins 3 jours (y compris les jours précédant et suivant l'opération),
- ASA-PS I ou II

Les patients ont été randomisés pour recevoir pour recevoir le rémimazolam à 2 doses différentes ou le propofol selon les groupes suivants :

- **rémimazolam 6 mg/kg/h** : 6 mg/kg/h de rémimazolam pour l'induction de l'anesthésie et 1 mg/kg/h jusqu'à 2 mg/kg/h en fonction des besoins du patient pour l'entretien de l'anesthésie.
- **rémimazolam 12 mg/kg/h** : 12 mg/kg/h de rémimazolam pour l'induction de l'anesthésie et 1 mg/kg/h jusqu'à 2 mg/kg/h en fonction des besoins du patient pour l'entretien de l'anesthésie.
- **propofol** : 0,2 à 2,25 ml/kg de propofol en induction puis une perfusion intraveineuse continue avec des doses comprises entre 4 et 10 mg/kg/h de propofol pour l'entretien de l'anesthésie.

Le critère de jugement principal était un critère composite, défini comme la **non-satisfaction** de tous les critères suivants :

- réveil (BIS ou signe de réveil peropératoire) ou mémorisation peropératoire (questionnaire BRICE), et
- besoin d'une sédation de secours, et
- mouvement du corps (de la perte de conscience à la fin de l'opération)

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

Résultats

Dans la population ITTm²⁴, le rémimazolam a été non-inférieur au propofol sur le critère de jugement principal composite : 100,0 % d'efficacité²⁵ dans les 3 groupes de traitement, signifiant qu'il n'y a eu aucun réveil ou mémorisation peropératoire, aucun patient n'a eu besoin de sédation de secours et aucun patient n'a effectué de mouvements du corps, dans tous les groupes de traitement.

3.2.2.2 Etude CNS7056-022

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale et la supériorité en termes de stabilité hémodynamique (objectif secondaire de tolérance) du rémimazolam par rapport au propofol chez des patients adultes avec un score ASA-PS III ou IV programmés pour une chirurgie non urgente.

L'étude a débuté le 22/07/2018 (1^{er} patient inclus) et s'est terminée le 02/03/2020.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés d'au moins 18 ans,
- programmés pour une chirurgie non urgente d'une durée minimale d'environ 90 minutes sous anesthésie générale et prévus pour être extubés immédiatement après l'opération,

²⁴ Population ITTm : ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.

²⁵ Le traitement a été jugé "efficace" si les 3 variables du critère composite étaient absentes, ou "inefficace" si au moins 1 de ces 3 variables était présente.

- anesthésie générale par voie intraveineuse avec nécessité d'une ventilation mécanique par intubation endotrachéal et d'une surveillance invasive de la pression artérielle, en raison de la gravité de la pathologie, de la gravité des pathologies concomitantes, du type d'intervention chirurgicale ou des décisions de l'équipe d'anesthésie,
- ASA-PS III ou IV,

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3 : 1) pour recevoir :

- **groupe rémimazolam** : le rémimazolam était administré à une dose de 6 mg/min pendant 3 minutes, puis à une dose de 2,5 mg/min pendant 7 minutes et de 1,5 mg/min pendant 10 minutes supplémentaires. Ensuite l'anesthésie générale était maintenue avec une vitesse de perfusion de 1 mg/minute avec ajustement entre 0,7 et 2,5 mg/min en se basant sur la surveillance de l'état général de chaque patient jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale.
- **groupe propofol** : le propofol était administré à une dose de 30 mg/min pendant 3 minutes, puis à une dose de 10 mg/min pendant 7 minutes et de 8 mg/min pendant 10 minutes supplémentaires. Ensuite l'anesthésie générale était maintenue avec une vitesse de perfusion de 6 mg/minute avec ajustement entre 4 et 10 mg/min en se basant sur la surveillance de l'état général de chaque patient jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale.

Les traitements concomitants suivants étaient autorisés, le rémifentanyl, le rocuronium et le cisatracurium.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de temps avec un indice Narcotrend (NCI) ≤ 60 pendant la période d'entretien de l'anesthésie générale, définie comme le temps écoulé entre la première incision cutanée et l'achèvement de la dernière suture de la peau.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la stabilité hémodynamique, évalué par le nombre d'événements d'instabilité hémodynamique définie par une hypotension absolue ou relative et l'utilisation de vasopresseurs. Etant donné qu'il s'agit d'un critère de tolérance, les résultats de ce critère seront décrits dans la partie 3.3 Profil de tolérance.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Le protocole a fait l'objet de plusieurs amendements.

Résultats

Les résultats à l'analyse intermédiaire prévue au protocole, démontre que le rémimazolam a été non-inférieur au propofol sur le pourcentage de temps avec un indice Narcotrend (NCI) ≤ 60 pendant la période d'entretien : 94,6 % dans le groupe rémimazolam vs 98,9 % dans le groupe propofol, soit une différence de 4,24 % entre les deux groupes en faveur du propofol ($IC_{95\%} = [-7,48 ; \infty]$; $p = 0,0003^{26}$).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les différentes études dans l'indication pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale chez l'adulte dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CNS7056-022 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

²⁶ Inférieur au risque α prédéfini de 0,025.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques dans la sédation procédurale

Études CNS75056-006 et CNS7056-008

Au total, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de :

- 73,6 %, 78,3 % et 91,2 % respectivement dans les groupes rémimazolam, placebo et midazolam dans l'étude 006,
- 88,4 %, 88,1 % et 91,3 % respectivement dans les groupes rémimazolam, placebo et midazolam dans l'étude 008,

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez :

- 42,2 % (125/296), 58,3 % (35/60) et 65,7 % (67/102) respectivement dans les groupes rémimazolam, placebo et midazolam dans l'étude 006,
- 34,7 % (105/303), 25,4 % (15/59) et 31,9 % (22/69) respectivement dans les groupes rémimazolam, placebo et midazolam dans l'étude 008,

Les EI les plus fréquemment (≥ 10 %) signalées chez les patients sous rémimazolam dans les 2 études étaient de l'hypotension (38,9 % et 32,7 % dans les études 006 et 008), l'hypertension (19,9 % et 28,1 % dans les études 006 et 008), la bradycardie (11,1 % et 3,6 % dans les études 006 et 008) et l'hypoxie (1,0 % et 21,8 % dans les études 006 et 008).

Dans l'étude 006, il n'y a pas eu d'EI grave (EIG) dans les 3 groupes de traitement et dans l'étude 008, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave a été de 5,6 % (17/303), 6,8 % (4/59) et 4,9 % (21/431) respectivement dans les groupes rémimazolam, placebo et midazolam.

Étude CNS7056-015

Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été respectivement de 90,3 %, 81,3 % et 86,7 % dans les groupes rémimazolam, placebo et midazolam.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé respectivement chez 9,7 %, 12,5 % et 6,7 % dans les groupes rémimazolam, placebo et midazolam.

Dans l'étude CNS7056-015, il y a eu 1 cas EI grave (anémie de grade 2) qui est survenu chez un patient du groupe midazolam et il y a eu un EI (acidose respiratoire) qui a entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe midazolam.

Études RF-5 et RF-6

Au total, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement (EI) a été de :

- 80,0 %, 77,6 % et 92,0 % respectivement dans les groupes rémimazolam 5 mg, rémimazolam 7 mg et propofol dans l'étude RF-5,
- 67,8 % et 84,2 % respectivement dans les groupes rémimazolam 7 mg et propofol dans l'étude RF-6.

Aucun EI grave n'est survenu et aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement dans les études RF-5 et RF-6.

Les EI les plus fréquemment (≥ 10 %) signalées chez les patients sous rémimazolam dans les 2 études étaient des vertiges, une diminution de la pression artérielle, un trouble de la marche et des douleurs au site d'injection.

Étude CNS7056-004

Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été respectivement de 35,0 %, 25,0 %, 35,0 % et 24,4 % dans les groupes rémimazolam 8 mg, rémimazolam 7 mg, rémimazolam 5 mg et midazolam.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé respectivement chez 7,5 %, 10 %, 12,5 % et 14,6 % dans les rémimazolam 8 mg, rémimazolam 7 mg, rémimazolam 5 mg et midazolam.

Aucun EI grave n'est survenu et aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement durant l'étude.

3.3.2 Données issues des études cliniques dans l'anesthésie générale

Étude ONO-2745-05

Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été respectivement de 84,7 %, 80,7 % et 84,0 % dans les groupes rémimazolam 6 mg, rémimazolam 12 mg et propofol.

Deux cas d'EIG ont été rapporté (hémorragies post-intervention) chez deux patients du groupe rémimazolam 6 mg et ils n'ont pas été considéré comme liés au traitement selon l'investigateur.

Les EI les plus fréquemment (≥ 10 %) signalés chez les patients ont été une baisse de la tension artérielle (respectivement 34 %, 32,7 % et 58,7 % dans les groupes rémimazolam 6 mg et 12 mg et propofol), des nausées (respectivement 18,7 %, 16,7 % et 14,7 % dans les groupes rémimazolam 6 mg et 12 mg et propofol), des vomissements (respectivement 12,7 %, 17,3 % et 10,7 % dans les groupes rémimazolam 6 mg et 12 mg et propofol) et une augmentation de la créatine phosphokinase (respectivement 8,7 %, 8,7 % et 12,0 % dans les groupes rémimazolam 6 mg et 12 mg et propofol).

Étude CNS7056-022

Plusieurs modifications post-hoc ont été réalisées sur plan d'analyse statistique concernant le critère de stabilité hémodynamique, par conséquent aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la base de ces résultats exploratoires. Les résultats sont donnés à titre indicatif.

Lors de l'analyse finale, chez les patients traités par rémimazolam un nombre moins important d'événements à savoir une pression artérielle moyenne (PAM) pendant 1 minute inférieure à 65 mmHg et un nombre moins important d'événements d'administration de vasopresseurs ont été observés.

Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été respectivement de 92,4 % et 96,6 % dans les groupes rémimazolam et propofol.

Les EI les plus fréquemment (≥ 5 %) signalés chez les patients ont été une hypotension (respectivement 53,6 % et 63,6 % dans les groupes rémimazolam et propofol), une bradycardie (respectivement 17,9 % et 28,0 % dans les groupes rémimazolam et propofol) et une baisse de la tension artérielle (respectivement 12,0 % et 11,0 % dans les groupes rémimazolam et propofol)

Au total, 27 EIG ont été rapportés chez 20 patients (6,9 %) dans le groupe rémimazolam versus 17 EIG chez 12 patients (10,2 %) dans le groupe propofol. Parmi les EIG observés, pour 13 patients (4,5 %) du groupe rémimazolam et 3 patients (2,5 %) du groupe propofol ont été considérés comme liés au traitement. Les EI les plus souvent observés était une baisse de la pression artérielle, une hypotension ou une bradycardie.

Étude CNS7056-010

Dans l'ensemble, tous les patients des groupes rémimazolam 6 mg, rémimazolam 12 mg et propofol/sevoflurane ont rapporté un EI. Deux EI graves ont été considérés liés au médicament à l'étude par

l'investigateur : le délire chez un patient du groupe rémimazolam 6 mg et la psychose transitoire chez un patient du groupe propofol/sevoflurane.

Les EI rapportés dans les groupes rémimazolam et le groupe propofol/sevoflurane avec des différences $\geq 10\%$ entre les groupes ont été la toux (30,6 % dans les groupes rémimazolam et 10,7 % dans le groupe propofol/sevoflurane), l'agitation (50 % et 25 %), la nausée procédurale (50 % et 35,7 %), la fibrillation atriale (21 % et 32,1 %), la rétention d'eau (32,3 % et 14,3 %), l'hématome (14,5 % et 0 %), la douleur dorsale (16,1 % et 3,6 %).

3.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, concernant les indications respectives :

- pour la sédation procédurale : les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant du rémimazolam par voie intraveineuse sont l'hypotension (37,2 %), la dépression respiratoire (13,1 %) et la bradycardie (6,8 %),
- pour l'induction et le maintien de l'AG : les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant du rémimazolam par voie intraveineuse pour une anesthésie par voie générale sont l'hypotension (51 %), nausées (22,1 %), vomissements (15,2 %), et la bradycardie (12,8 %).

Des précautions de sécurité doivent être prises pour prendre en charge la survenue d'une hypotension et d'une bradycardie dans la pratique clinique.

3.3.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de BYFAVO (rémimazolam) (version 2.0, 31/05/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Sédation profonde associée à une dépression respiratoire entraînant une hypoxie ou un arrêt respiratoire. (indication sédation procédurale)
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse.

PSUR

Selon les derniers PSURs déposés couvrant la période du 23 juillet 2022 au 22 janvier 2022, depuis sa commercialisation (débutée en 2020 en Europe et au Japon), l'exposition mondiale cumulée des patients depuis la mise sur le marché de BYFAVO (rémimazolam) est de 427 589 patients dans la sédation procédurale et 132 706 patients dans l'anesthésie générale.

Durant cette période, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

BYFAVO (rémimazolam) est présenté sous forme de poudre pour solution injectable (sédation procédurale) ou pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (anesthésie générale).

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ **Dans l'indication de sédation intraveineuse chez des patients pédiatriques subissant des procédures diagnostiques et/ou thérapeutiques**

Enfant

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CNS7056-026	Etude de phase II/III, prospective, ouverte, évaluant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du rémimazolam.	2 ^e semestre 2025
CRH-04	Étude de phase II, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle et multicentrique sur l'efficacité et la tolérance du LJPC-501 chez des patients âgés de 2 à 17 ans ayant une hypotension résistante aux catécholamines associée à un choc distributif.	Fin 2025
CNS7056-029 (étude liée au PIP)	Étude de phase I, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, croisée, avec escalade de dose, sur la pharmacocinétique, la biodisponibilité, la pharmacodynamique et la tolérance du rémimazolam administré sous forme de film mince par voie orale chez des sujets sains.	2024

➔ **Dans l'indication chez des patients adultes ayant subi une extraction de la troisième molaire inférieure sous sédation consciente intraveineuse**

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
REMIDENT	Etude de supériorité de phase III, randomisée, comparative versus midazolam, en triple aveugle chez des adultes ayant subi une extraction de la troisième molaire inférieure sous sédation consciente intraveineuse, afin d'évaluer la récupération cognitive et motrice au moment de la sortie de l'hôpital.	2024

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics des spécialités suivantes :

- BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable dans l'indication chez l'adulte pour la sédation procédurale,
- BYFAVO (rémimazolam) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion dans l'indication chez l'adulte pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale.

Au total, le laboratoire a présenté neuf études cliniques :

➔ **Indication sédation procédurale**

La demande d'inscription de BYFAVO (rémimazolam) dans l'indication de la sédation procédurale repose sur six études cliniques :

- **des études de phase III pivotales CNS7056-006 et CNS7056-008**, comparatives versus placebo (en double aveugle) et midazolam (en ouvert et uniquement descriptif), randomisées, multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du rémimazolam par rapport au

placebo en termes de pourcentage de réussite de la procédure chez des patients adultes avec un score ASA I à III ayant une coloscopie (étude 006) ou une bronchoscopie (étude 008) programmée, en association au fentanyl,

- **une étude de phase III confirmatoire CNS7056-015**, comparative versus placebo (en double aveugle) et midazolam (en ouvert et uniquement descriptif), randomisée, multicentrique dont l'objectif principal était d'étudier la tolérance du rémimazolam en association au fentanyl (analgésie) chez patients adultes avec un score ASA III à IV programmés pour une coloscopie,
- **une étude de phase IIb CNS7056-004**, comparative versus midazolam, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était la recherche de dose optimale de rémimazolam en évaluant plusieurs doses possibles par rapport au midazolam chez des patients âgés de 18 à 70 ans avec un score ASA-PS I à III devant subir une coloscopie, en association au fentanyl,
- **des études de phase IIb (RF-5) et III (RF-6)**, comparatives versus propofol, randomisées, en simple aveugle, multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du rémimazolam par rapport au propofol en termes de pourcentage de réussite de la sédation chez des patients adultes avec un score ASA I à III (ASAS I à II uniquement dans l'étude RF-5), subissant une coloscopie diagnostique ou thérapeutique.

Le critère de jugement principal dans ces études était un critère composite, à savoir le succès de l'intervention, défini comme la satisfaction de tous les critères suivants :

- achèvement de la procédure de coloscopie/bronchoscopie, et
- aucun besoin de sédatif d'urgence, et
- pas besoin de plus de 5 doses du rémimazolam ou propofol dans une période de 15 minutes (pour le midazolam : pas besoin de plus de 3 doses dans une période de 12 minutes).

Concernant les études pivots (études 006 et 008), le pourcentage de succès de l'intervention (critère de jugement principal) a été observé chez respectivement 91,3 % et 80,6 % des patients du groupe rémimazolam dans les études 006 et 008, soit une différence respective versus placebo de 89,6 % et 75,8 %. À titre descriptif uniquement, dans le groupe midazolam suivi en ouvert, le pourcentage de succès de l'intervention a été de 25,2 % et 32,9 % dans les études 006 et 008.

L'absence de succès de l'intervention était principalement due à la nécessité de recourir à un sédatif de secours.

Concernant les critères de jugement secondaires dans les études pivots, évaluant notamment le délai d'action (temps pour atteindre un score MOAA/S de 3) ou le temps de récupération, les résultats sont en faveur du rémimazolam, néanmoins compte tenu du suivi du groupe midazolam en ouvert, de la posologie sous-optimale utilisée pour le midazolam (1,75 mg en dose initiale alors que le RCP recommande 2 à 2,5 mg en dose initiale pour la sédation procédurale) et de l'absence de contrôle du risque α sur ces critères, les résultats sont considérés comme exploratoires et aucune conclusion formelle ne peut être faite sur ces résultats.

Concernant l'étude comparative versus propofol (RF-6), la non-infériorité entre le rémimazolam et le propofol sur le pourcentage de réussite de la sédation a été démontrée. Il convient de noter que l'analyse principale était une analyse en intention de traiter qui est moins conservatrice dans un essai de non-infériorité. Toutefois ce biais semble limité car les résultats de l'analyse secondaire per protocole sont cohérent avec ceux de l'analyse principale.

➔ Indication anesthésie générale

La demande d'inscription de BYFAVO (rémimazolam) dans l'indication de l'induction et du maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale repose sur trois études cliniques :

- une étude de phase IIb/III japonaise ONO-2745-05, randomisée, en simple aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du rémimazolam (2 schémas posologiques évalués) par rapport au propofol lors d'une chirurgie chez des patients adultes de classe ASA I ou II subissant une anesthésie générale ;
- une étude de phase III européenne CNS7056-022, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'efficacité et la supériorité de la stabilité hémodynamique (objectif secondaire de tolérance) du rémimazolam par rapport au propofol en termes d'induction et de maintien de l'anesthésie générale chez des patients adultes avec un score ASA-PS III ou IV programmés pour une chirurgie non urgente,
- une étude de phase II CNS7056-010, de recherche dose, en simple aveugle, randomisée, chez des patients adultes subissant une anesthésie générale lors d'une chirurgie cardiaque dont les résultats ne seront pas décrits dans cet avis compte tenu de l'analyse des critères de jugement uniquement descriptive (aucune hypothèse n'a été formulée et aucun test statistique effectué).

Dans l'étude ONO-2745-05, les résultats sur le critère de jugement principal composite, évaluant la fonctionnalité en tant qu'anesthésique général définie par 3 composantes (« réveil ou mémorisation peropératoire » et « nécessité d'une sédation de secours par d'autres sédatifs » et « mouvement du corps ») ont démontré la non-infériorité des 2 schémas posologiques du rémimazolam par rapport au propofol.

Dans l'étude CNS7056-022, les résultats sur le critère de jugement principal, évaluant le pourcentage de temps avec un indice Narcotrend ≤ 60 pendant la période d'entretien de l'anesthésie générale, le rémimazolam a été non-inférieur au propofol avec une différence entre les deux groupes de 4,24 % ($IC_{95\%} = [-7,48 ; \infty]$) en faveur du propofol (inférieure à la limite inférieure prédéfinie de 10 %).

Cependant, la portée des résultats de cette étude est limitée par les points suivants :

- bien que les résultats *post-hoc* ont suggéré une meilleure stabilité hémodynamique (critère de jugement secondaire) dans les groupes rémimazolam par rapport au propofol, aucune conclusion formelle sur la stabilité hémodynamique ne peut être faite compte tenu des limites méthodologiques de cette analyse (plusieurs modifications *post-hoc* ont été faites sur le plan d'analyse statistique),
- l'étude a été interrompue avant que la taille de l'échantillon prévue puisse être atteinte (365 patients soit environ 67 % de la taille de l'échantillon prévue), en raison de la pandémie COVID,
- un nombre plus important de déviations du protocole dans le groupe rémimazolam (13,6 % vs 4,8 %), remettant en cause la validité interne du résultat obtenu sur le critère de jugement principal,
- la conduite de l'étude en simple aveugle ne permettant pas d'exclure un biais d'évaluation,
- aucune conclusion formelle ne peut être faite sur les critères de jugement secondaires de ces deux études en raison de l'absence de méthode prévue pour contrôler l'inflation du risque alpha.

Le profil de tolérance de BYFAVO (rémimazolam) est apparu similaire entre les 2 indications, principalement caractérisé par de l'hypotension et une bradycardie. Selon le RCP, dans l'indication de la sédation procédurale l'autre EI le plus fréquent a été la dépression respiratoire et dans l'indication de l'anesthésie générale les autres EI les plus fréquents ont été les nausées et les vomissements. Il est rappelé que des précautions de sécurité doivent être prises pour prendre en charge la survenue de ces effets indésirables (dépression respiratoire notamment) dans la pratique clinique.

Par ailleurs, selon le RCP, le rémimazolam est un sédatif de type benzodiazépine à action ultra-courte avec une demi-vie de distribution moyenne de 0,5 à 2 minutes et une demi-vie d'élimination moyenne de 7 à 11 minutes. Comme pour les autres benzodiazépines, les effets sédatifs du rémimazolam peuvent être annulés par le flumazénil, un antagoniste du GABAA, en cas de surdosage et de sédation « profonde » involontaire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de BYFAVO (rémimazolam) sur la morbidité au regard des alternatives disponibles pour la sédation procédurale et l'anesthésie générale. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 Sédation procédurale chez l'adulte

La Commission considère que BYFAVO (rémimazolam) est une option thérapeutique de première intention pour la sédation procédurale chez l'adulte.

Conformément au RCP, la posologie de rémimazolam doit être ajustée individuellement par titration jusqu'à obtention d'une dose efficace permettant d'assurer le niveau de sédation souhaité et de minimiser les effets indésirables chez l'adulte y compris pour des patients avec un score ASA élevé. Des doses supplémentaires peuvent être administrées si nécessaire pour induire ou maintenir le niveau de sédation souhaité. Il convient de compter au moins 2 minutes avant l'administration de toute dose supplémentaire afin d'évaluer pleinement l'effet sédatif. D'autres agents opioïdes analgésiques peuvent être utilisés en association.

5.1.2 Induction et maintien de l'anesthésie générale chez l'adulte

La Commission considère que BYFAVO (rémimazolam) est une option thérapeutique de première intention pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale chez l'adulte.

Conformément au RCP, la posologie de rémimazolam doit être ajustée individuellement en fonction de la réponse du patient et des prémédications utilisées. D'autres agents opioïdes analgésiques peuvent être utilisés en association.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Sédation procédurale

- ➔ La douleur provoquée lors des procédures chirurgicales et/ou diagnostiques justifie la réalisation d'une sédation, voire d'une anesthésie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.

- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de BYFAVO 20 mg (rémimazolam) est important dans l'indication chez l'adulte pour la sédation procédurale.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention chez l'adulte pour la sédation procédurale.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la répercussion psychosociale importante des douleurs lors des procédures chirurgicales/diagnostiques et de leur prévalence,
- du besoin médical identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur le parcours de soin ou de vie du patient,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BYFAVO (rémimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.3.2 Anesthésie générale

- ➔ BYFAVO 50 mg (rémimazolam) est destiné à être utilisé dans le cadre d'une anesthésie, ensemble de techniques induisant la perte partielle ou totale de la sensibilité du corps et notamment la myorelaxation, permettant la réalisation d'un acte chirurgical, médical ou obstétrical.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de BYFAVO 50 mg (rémimazolam) est important dans l'indication chez l'adulte pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention chez l'adulte pour l'induction et le maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'incidence élevée de patients nécessitant une anesthésie générale,
- du besoin médical identifié couvert,
- de la réponse partielle au besoin couvert identifié compte tenu de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur le parcours de soin ou de vie du patient,

- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

BYFAVO 50 mg (rélimazolam), poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BYFAVO 50 mg (rélimazolam), poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BYFAVO 50 mg (rélimazolam), poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Sédation procédurale

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du rélimazolam par rapport au placebo dans deux études de phase III (études 006 et 008), en termes de pourcentage de réussite l'intervention (critère de jugement principal composite) chez des patients subissant une bronchoscopie ou coloscopie, en association au fentanyl,
- de la démonstration de la non-infériorité du rélimazolam par rapport au propofol dans une étude de phase III, en termes de pourcentage de réussite l'intervention (critère de jugement principal composite) chez des patients subissant une coloscopie ;

mais prenant en compte :

- la faible robustesse des données disponibles du fait notamment :
 - du caractère ouvert des études pivotales 006 et 008 et confirmatoire 015,
 - de la conduite en simple aveugle de l'étude RF-6,
 - du caractère exploratoire des critères de jugements secondaires, tels que le délai d'action et le temps de récupération, en l'absence de méthode pour contrôler le risque α ,
 - de la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal composite des études,
- l'absence de donnée comparative robuste permettant de démontrer un avantage du rélimazolam en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives disponibles,
- le besoin médical déjà couvert par les alternatives,

la Commission considère que BYFAVO (rélimazolam) 20 mg, poudre pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la sédation procédurale chez l'adulte.

5.4.2 Anesthésie générale

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité du rélimazolam par rapport au propofol dans deux études de phase III (études ONO 2745-05 et CNS7056-022), chez des patients programmés pour une intervention chirurgicale, en termes de :

- fonctionnalité en tant qu'anesthésique général appréciée par un critère de jugement principal composite évaluant l'échec de la procédure à travers 3 variables : « réveil ou mémorisation peropératoire », « nécessité d'une sédation de secours par d'autres sédatifs » et « mouvement du corps », dans l'étude étude ONO-2745-05,
- de maintien de l'AG, défini par un pourcentage de temps avec indice Narcotrend ≤ 60 (critère de jugement principal) durant la période d'entretien de l'AG, dans l'étude CNS7056-022,

mais prenant en compte :

- la faible robustesse des données disponibles du fait notamment :
 - de la conduite en simple aveugle des deux études ne permettant pas d'exclure un biais d'évaluation,
 - le nombre plus important de déviations du protocole dans le groupe rémimazolam (13,6 % vs 4,8 %), remettant en cause la validité interne du résultat obtenu sur le critère de jugement principal,
 - l'impossibilité d'interpréter les résultats sur le critère de jugement secondaires clé de l'étude CNS7056-022, suggérant une meilleure stabilité hémodynamique du rémimazolam, compte tenu des modifications post-hoc faites sur le plan d'analyse statistique,
 - de la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal composite dans l'étude ONO-2745-05
- l'absence de données comparative robuste permettant de démontrer un avantage du rémimazolam en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives disponibles dont le propofol,
- le besoin médical déjà couvert par les alternatives,

la Commission considère que BYFAVO (rémimazolam) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge d'induction et de maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale chez l'adulte.

5.5 Population cible

5.5.1 Sédation procédurale

La sédation procédurale est utilisée pour de multiples procédures avec par exemple les endoscopies, bronchoscopies et cataractes en milieu hospitalier ou encore la réduction des fractures osseuses et le soin des plaies dans les urgences.

En France, la coloscopie représente la catégorie la plus importante dans le total des procédures, avec un nombre estimé à 1 271 700 procédures en 2020. Le nombre de procédures d'endoscopie réalisées est estimé à 2 648 440 en 2020. Les procédures aux urgences avec sédation procédurale sont également fréquentes, avec une estimation de 396 598 procédures en 2016.²⁷

La population cible de BYFAVO (rémimazolam) aux urgences est calculée en appliquant le nombre d'interventions avec sédation procédurale en France en 2016 à la population de la France en 2016

²⁷ Bernardini, D., Bulois, P., Barthet, M. et al. « Une semaine de coloscopie en France » : résultats 2017 de l'enquête annuelle de la Société française d'endoscopie digestive. Acta Endosc 47, 242–251 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10190-017-0613-2>

(prévalence de la sédation procédurale de 0,8 %²⁸) et en l'appliquant à la population adulte de la France 2020 (52 641 954 personnes).

La population cible aux urgences serait de 422 344 patients et de 2 648 440 patients pour les endoscopies. Par conséquent, la population cible totale pour BYFAVO (rémimazolam) 20 mg serait de 3 070 784 patients dans l'indication sédation procédurale.

La population cible est estimée à environ 3 millions de patients.

5.5.2 Anesthésie générale

En 2010, plus de 11 millions (11 323 630) d'actes d'anesthésie (générale et locorégionale) ont été recensés en France dont environ 9,5 millions (84,3 %) concernaient des patients de plus de 18 ans en dehors des accouchements, 7,5 % impliquaient des actes en relation avec un accouchement et les 8 % restants la population pédiatrique²⁹.

En France environ 8 millions d'anesthésies sont pratiquées chaque année, dont 6 millions d'anesthésies générales et 2 millions d'anesthésies locorégionales³⁰.

La population cible est estimée à environ 8 millions de patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

²⁸ calculée sur la base de données fournies par Quintiles IMS, European market sizing and pricing in procedural sedation. 2017.

²⁹ Challies C. Les anesthésiques. Centre hospitalier de Carcassonne Décembre 2017. Disponible à : <https://www.chcarcassonne.fr/imgfr/files/anesthesiques%202016%20Mme%20Challies.pdf>

³⁰ Estimation du site VIDAL : <https://www.vidal.fr/actualites/13455-anesthesie-nouvelle-reco-vidal-en-ligne.html>