

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-248/V1/23022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de remimazolam (Byfavo®) para la sedación en procedimientos en adultos

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Remimazolam (Byfavo®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Ensayo CNS7056-006.....	3
Ensayo CNS7056-008.....	4
Estudio de soporte CNS7056-015.....	5
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	5
Seguridad.....	6
Valoración del beneficio clínico.....	7
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Grupo de Expertos.....	10
Anexo.....	11
Referencias.....	13

Introducción

Los procedimientos que requieren sedación del paciente son muy comunes en la práctica clínica habitual. El gran desarrollo y la sofisticación tecnológica de los procedimientos médicos ha llevado a un aumento importante de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, cuya realización debe realizarse bajo sedoanalgesia (1). La sedación mejora la ansiedad, incomodidad y dolor de estos procedimientos, y aumenta la probabilidad de que se puedan realizar con éxito (2).

Existe una amplia gama de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que actualmente se asume que deben realizarse bajo sedación. Los más frecuentes son procedimientos diagnósticos endoscópicos (fibrocolonoscopia, fibrogastrosocopia, fibrobroncosocopia), pero también otros procedimientos como cateterismos cardíacos, biopsias incisionales de mama, cirugías menores de la cavidad oral, reparaciones menores de fracturas u operaciones

oftalmológicas, se suelen realizar también bajo sedación (3). En la Unión Europea, se estima que en 2018 se realizaron colonoscopias al 0,2 %-1 % de la población, y se estima que alrededor de dos tercios de la población americana de 50 a 75 años se ha realizado algún procedimiento colonoscópico de cribado alguna vez (4). En nuestro ámbito, se estima que solamente por procesos de cribado de cáncer colorrectal o seguimiento, alrededor de un 1 % de la población recibirá una colonoscopia en una ventana temporal de 20 años (5,6).

Estos procedimientos son extremadamente frecuentes y realizados en población que puede presentar diversas comorbilidades. Así, los medicamentos sedantes que se utilizan deben tener un muy buen perfil de seguridad, deben proporcionar niveles predecibles y controlables de sedación, una rápida recuperación una vez terminado el procedimiento, con un riesgo bajo de depresión respiratoria o eventos cardiovasculares.

Los medicamentos sedantes que se utilizan actualmente son el propofol o las benzodiazepinas. Normalmente se utilizan en combinación con un opioide (generalmente fentanilo (1)) como medicamento analgésico. Entre las benzodiazepinas, el agente más utilizado es el midazolam y es probablemente el medicamento que más evidencia tiene en este uso (7). Aunque el midazolam es la benzodiazepina con la vida media más corta, sigue teniendo una vida media de 1 a 3 horas, hecho que puede provocar recuperaciones post-procedimiento más duraderas en los pacientes que se someten a este tipo de intervenciones.

Propofol es un medicamento hipnótico/sedante lipofílico de administración endovenosa, con un inicio del efecto farmacológico muy rápido (de 9 a 51 segundos) y una vida media corta, hecho que permite una rápida recuperación de los efectos sedantes. Las desventajas del propofol como medicamento sedante incluyen potencial depresión respiratoria, inducción de hipotensión profunda y un índice terapéutico estrecho. Además, la administración de propofol requiere la presencia de un médico especializado en la administración de anestesia general (8).

En este sentido, en el contexto de la sedación para procedimientos, no existe actualmente una necesidad médica no cubierta, pero sí que podría ser útil la introducción de un medicamento sedante de la familia de las benzodiazepinas, con una vida media más corta que permitiese una recuperación más rápida del paciente post-procedimiento, así como de un perfil de seguridad favorable.

Remimazolam (Byfavo®)

Remimazolam (Byfavo®) es un medicamento sedante de acción ultrarrápida, indicado en adultos para sedación de procedimiento. Es un medicamento que solo debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en la sedación, y requiere monitorización del paciente durante todo el proceso por otro profesional sanitario que no participe en la ejecución del procedimiento y cuya única tarea sea monitorizar al paciente (9).

Para esta indicación se presenta en solución inyectable 20 mg polvo. Tras la reconstitución, cada mililitro contiene 2,5 mg de remimazolam.

La dosis de remimazolam debe ajustarse de manera individual hasta alcanzar una dosis eficaz que proporcione el nivel deseado de sedación y minimice las reacciones adversas. Se pueden administrar dosis adicionales si es necesario, pero deben transcurrir al menos 2 minutos antes de administrar cualquier dosis complementaria. Si con 5 dosis de remimazolam en 15 minutos no se obtiene el nivel de sedación deseado, se debe considerar administrar un sedante adicional.

Existen en ficha técnica recomendaciones posológicas para sedación con remimazolam en función de si se realiza sedación combinada con opioides o sin opioides, y en función de la edad del paciente (mayor o menor de 65 años) o del grado ASA-PS (III-IV o I-II) y del peso corporal (inferior o superior a 50 kg)

Farmacología

Remimazolam es una benzodiazepina de acción ultrarrápida. Remimazolam se une a los sitios de las benzodiazepinas de los receptores del ácido gamma-aminobutírico de tipo A [GABA_A] con alta afinidad. El efecto sedante se produce entre 1 y 2 minutos tras la administración de la dosis. Los efectos farmacodinámicos de remimazolam dependen de la dosis. La sedación leve a moderada se asocia a concentraciones plasmáticas de 0,2 µg/ml y la pérdida de consciencia se asocia a concentraciones plasmáticas de 0,65 µg/ml. La profundidad, duración y recuperación de la sedación depende de la dosis. El intervalo de tiempo para alcanzar un nivel total de alerta fue de 10 minutos para dosis de 0,075 mg/kg de remimazolam.

Eficacia

La eficacia de remimazolam para sedación en procedimientos se basó en dos estudios fundamentales, CNS7056-006 (10) y CNS7056-008 (11). Ambos estudios fueron ensayos aleatorizados, fase III, para evaluar la eficacia y seguridad de remimazolam comparado con placebo (ciego) y con un brazo abierto de control activo con midazolam, en pacientes que se realizaban una colonoscopia o una broncoscopia, respectivamente. Los dos ensayos clínicos tenían un diseño muy similar y variables de medida parejas.

También se realizó un estudio de soporte (CNS7056-015) para evaluar eficacia y seguridad de remimazolam en pacientes ASA III y ASA IV.

Ensayo CNS7056-006 (10)

Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con un brazo abierto con control activo, en pacientes que iban a recibir una colonoscopia diagnóstica o terapéutica. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 30:6:10 a recibir sedación con remimazolam, placebo, o a un brazo abierto con midazolam. Todos los pacientes recibieron fentanilo como analgésico antes del procedimiento. Como medicamento sedante de rescate solo se permitió la utilización de midazolam. Después de recibir pre-tratamiento con fentanilo, los pacientes recibieron una dosis inicial de 5mg de remimazolam o placebo durante 1 minuto o 1,75 mg de midazolam durante 2 minutos. Para el brazo de remimazolam y placebo, se permitieron dosis suplementarias de 2,5 mg separadas en 2 minutos hasta conseguir sedación adecuada y también para mantener la sedación. Para el brazo de midazolam, se permitieron dosis suplementarias de 1,0 mg separadas en 2 minutos.

Los participantes del estudio tenían que ser mayores de edad, que tuvieran una colonoscopia diagnóstica o terapéutica programada de manera programada, con un ASA de I a III e IMC igual o inferior a 40. Como criterios de exclusión, pacientes con alergias previas conocidas a medicamentos sedantes, uso crónico de benzodiazepinas, embarazo o lactancia y presentar positividad para drogas de abuso.

La variable principal del estudio fue éxito de la colonoscopia, definido como una variable clínica compuesta de: completar el proceso de colonoscopia y no requerimiento de medicación sedante alternativa y no requerir más de 5 dosis de medicamento de estudio en ningún período de 15 minutos (para midazolam, no requerimiento de más de 3 dosis de rescate en ningún período de 12 minutos).

Variables secundarias de eficacia fueron el tiempo hasta inicio del procedimiento después de la primera dosis de medicamento de estudio, tiempo hasta el pico de sedación (medido con la puntuación MOAA/S), tiempo hasta el alta después de la colonoscopia y después de la última dosis de medicación de estudio (definido como la habilidad de caminar sin asistencia), tiempo hasta recuperación del estado de alerta total (definido como el tiempo hasta 3 puntuaciones MOAA/S de 5 consecutivas), entre otros.

El ensayo incluyó 461 pacientes (298 en el brazo remimazolam, 60 en placebo y 103 en el brazo abierto con midazolam). La edad media de los pacientes fue de 55 años, un 52,4 % eran mujeres, con un índice de masa corporal (IMC) de 29,0. La gran mayoría de los participantes eran ASA I o II, con solo 30 (6,6 %) de participantes ASA III.

Respecto a la variable principal del estudio, 272 pacientes (91,3 %) con remimazolam tuvieron éxito de la colonoscopia, comparado con 1 paciente (1,7 %) en el brazo placebo y 26 pacientes (25,2 %) en el brazo abierto con midazolam (comparación contra placebo: razón de diferencias 0,8961, IC95 % 0,851 – 0,942, $p < 0,0001$. Comparación contra midazolam: razón de diferencias 0,6603, IC95 % 0,571 – 0,750, $p < 0,0001$). En el brazo remimazolam hubo 26 fallos (8,7 %), 18 de ellos debidos a la utilización de demasiadas dosis del medicamento de estudio (más de 5) en la ventana temporal de 15 minutos. En el brazo placebo hubo 59 fallos (98,3 %). Las razones principales fueron la utilización de medicación de rescate alternativa en 57 casos (95 %) y demasiadas dosis del medicamento de estudio (más de 5) en la ventana temporal de 15 minutos en 44 casos (73,3 %). En el grupo midazolam hubo 77 fallos (74,8 %), 66 de ellos por utilización de medicación de rescate alternativa. Se han contabilizado todas las razones posibles de fallo de colonoscopia (por esta razón un solo paciente puede presentar fallo de procedimiento por más de una razón de la variable compuesta).

Respecto a las variables secundarias clave, el tiempo (mediana) hasta inicio del procedimiento fue 4 minutos para el grupo de remimazolam, 19,5 minutos para placebo y 19 minutos para midazolam (diferencias respecto a placebo $p < 0,0001$). El tiempo (mediana) hasta máxima sedación fue de 3 minutos en el grupo de remimazolam, y no se pudo estimar para el grupo placebo ni para el grupo midazolam porque la mayoría de pacientes no consiguieron puntuación de sedación en la escala MOAA/S ≤ 3 . El tiempo (mediana) hasta alta desde final de colonoscopia fue de 44 minutos en el grupo remimazolam, 49 minutos en el grupo placebo y 48 minutos en el grupo midazolam. Por último, el tiempo (mediana) hasta estado de alerta completo fue de 6 minutos en el grupo remimazolam, 15 minutos en el grupo placebo y 13 minutos en el grupo midazolam.

Ensayo CNS7056-008 (11)

Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con un brazo abierto con control activo en pacientes que iban a recibir una broncoscopia. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 30:6:6 a recibir sedación con remimazolam, placebo o a un brazo abierto con midazolam. Los pacientes recibieron fentanilo como analgésico inmediatamente antes de la administración de estudio. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 5 mg de remimazolam o un volumen equivalente de placebo y se inició el procedimiento una vez se consiguió sedación adecuada (MOAA/S igual o inferior a 3). La sedación se podía mantener con dosis suplementarias de 2,5 mg de remimazolam o placebo separadas en 2 minutos. En el brazo abierto con midazolam, se administró 1,75 mg de medicamento como dosis inicial para inducción de la sedación en pacientes sanos menores de 60 años. En mayores de 60 años o enfermos crónicos, se administró 1 mg de midazolam para inducir la sedación. La sedación se podía mantener con dosis suplementarias de 1 mg en pacientes sanos menores de 60 años o 0,5 mg en pacientes mayores de 60 años o enfermos crónicos.

La variable principal del estudio fue éxito del procedimiento de broncoscopia, definido como una variable clínica compuesta de: completar la broncoscopia y no requerimiento de medicación sedante alternativa y no requerir más de 5 dosis de medicamento de estudio en ningún período de 15 minutos (para midazolam, no requerimiento de más de 3 dosis de rescate en ningún período de 12 minutos).

Variables secundarias de eficacia fueron el tiempo hasta inicio del procedimiento después de la primera dosis de medicamento de estudio, tiempo hasta el pico de sedación (medido con la puntuación MOAA/S), tiempo hasta el alta después de la broncoscopia y después de la última dosis de medicación de estudio (definido como la habilidad de caminar sin asistencia), tiempo hasta recuperación del estado de alerta total (definido como el tiempo hasta 3 puntuaciones MOAA/S de 5 consecutivas), entre otros.

En total se aleatorizaron 446 pacientes, 310 en el brazo remimazolam, 63 en placebo y 73 en el brazo abierto con midazolam. Las características basales de los participantes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad de los participantes fue de 64 años y el IMC medio fue de 28,3. La gran mayoría presentaban un ASA II-III, con solamente un 3,5% de pacientes ASA I.

Respecto a la variable principal del estudio, 250 (80,6 %) pacientes del grupo remimazolam tuvieron éxito de la broncoscopia, comparado con 3 (4,8 %) pacientes en el brazo placebo y 24 (32,9 %) pacientes en el brazo abierto con midazolam (comparación contra placebo: razón de diferencias 0,7588, IC95 % 0,6903 – 0,8274, $p < 0,0001$. Comparación contra midazolam: razón de diferencias 0,4777, IC95 % 0,3613 – 0,5941, $p < 0,0001$). En el brazo remimazolam hubo 60 fallos (19,4 %), 49 de ellos debidos a la utilización de medicación alternativa de rescate. En el brazo placebo hubo 60 fallos (95,2 %). Las razones principales fueron la utilización de medicación de rescate alternativa en 57 casos (90,5 %) y demasiadas dosis del medicamento de estudio (más de 5) en la ventana temporal de 15 minutos en 10 casos (15,9 %). Se han contabilizado también todas las razones posibles de fallo de broncoscopia (por esta razón un solo paciente puede presentar fallo de procedimiento por más de una razón de la variable compuesta). En el grupo midazolam hubo 49 fallos (67,1 %), 39 de ellos por utilización de medicación de rescate alternativa.

Respecto a las variables secundarias clave, el tiempo hasta inicio del procedimiento fue de 4,1 minutos en el grupo remimazolam, 17 minutos en el grupo placebo y 15,5 minutos en el grupo midazolam (diferencia respecto a placebo $p < 0,0001$). Respecto al tiempo hasta el pico de sedación tras la primera dosis fue de 3,5 minutos en el grupo remimazolam, no se alcanzó en el grupo placebo, y de 7 minutos en el grupo midazolam (diferencia respecto a midazolam $p < 0,0001$). El tiempo hasta el alta después del procedimiento fue más breve en el grupo remimazolam (60 minutos) que en placebo (81 minutos) y que midazolam (66 minutos). Cociente de riesgos de comparación de tiempos contra midazolam fue de 1,442 (IC95 % 1,101 – 1,890). El tiempo hasta alerta completa después del procedimiento (definida como 3 determinaciones MOAA/S de 5 consecutivas, separadas entre sí por intervalos de 5 minutos) fue de 6 minutos en el grupo remimazolam, 13,6 minutos en el grupo placebo y 12 minutos en el grupo midazolam. Cociente de riesgos de comparación contra midazolam 1,127 (IC95 % 0,863 – 1,471).

Estudio de soporte CNS7056-015

Este ensayo tuvo un diseño idéntico a los dos previos, pero específicamente en pacientes con ASA III/IV que tuvieran que realizarse una colonoscopia programada. Se aleatorizaron 79 pacientes (de los que fueron evaluables 77) en proporción 2:1:2 a recibir remimazolam, placebo o midazolam como medicamento sedante.

Los procedimientos y variables de estudio fueron las mismas que el ensayo CNS7056-006.

De los 32 pacientes aleatorizados al grupo remimazolam, 27 (84,4 %) tuvieron éxito en el procedimiento de colonoscopia. De los 16 pacientes del grupo placebo ninguno tuvo éxito, y de los 31 pacientes del grupo midazolam 4 (12,9 %) tuvieron éxito. Las razones más frecuentes de fallo del procedimiento fueron utilización de medicación de rescate alternativa o demasiadas dosis del medicamento de estudio en el espacio temporal predefinido.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los ensayos fundamentales de remimazolam muestran que es un medicamento eficaz para conseguir sedaciones profundas correctas de manera rápida para realizar procedimientos que requieran sedación. Respecto a la comparación con midazolam, se ha discutido que es posible que los datos de eficacia en sedación de ambos medicamentos en estos ensayos clínicos podrían no ser comparables, ya que las dosis que se han utilizado de midazolam en los estudios son inferiores que las dosis que se suelen utilizar en práctica clínica habitual con este medicamento. Además, los ensayos clínicos fundamentales no estaban correctamente potenciados para evaluar diferencias entre remimazolam y midazolam; el brazo abierto con midazolam solamente se introdujo con finalidades

exploratorias. La otra principal limitación es que los datos de eficacia de remimazolam están enmarcados solamente en dos procedimientos (colonoscopias y bronoscopias electivas), y por lo tanto existen dudas de la potencial traslación de su eficacia para inducir y mantener sedación en otros procedimientos. En este sentido, al ser un medicamento sedante con efecto farmacológico muy rápido (y posiblemente más rápido que midazolam) y también con recuperación rápida, es posible que su utilidad práctica acabe estando más dirigida a procedimientos cortos o de emergencia. En este sentido, en los ensayos fundamentales se observó que en los pacientes cuyos procedimientos (colonoscopia o bronoscopia) durasen más de 30 minutos, la tasa de fallos con remimazolam era más alta que en los procedimientos que durasen menos de 30 minutos. Este hallazgo no se observó en los pacientes aleatorizados al grupo de midazolam.

Seguridad

Se consideró como grupo principal de valoración de seguridad los participantes en los ensayos clínicos controlados en sedación de procedimientos. Un total de 750 sujetos recibieron remimazolam, 242 recibieron midazolam y 135 recibieron placebo. La mayoría de los pacientes experimentaron efectos adversos (EA) leves o moderados. Las frecuencias de efectos adversos de intensidad grave (EAIG) fueron similares entre los 3 grupos: 20 pacientes (2,7 %) entre los que recibieron remimazolam, 6 pacientes (2,5 %) entre los que recibieron midazolam, y 2 pacientes (1,5 %) en el grupo placebo. Los EAIG en los pacientes que recibieron remimazolam incluyeron hipertensión (3 pacientes), hipoxia, bradicardia y broncoespasmo (2 pacientes cada uno), hipotensión, hipercalcemia, neumonía lobar, estatus confusional (1 paciente cada uno), entre otros. EAIG observados en el grupo midazolam incluyeron hipertensión (4 pacientes) y prolongación del QT (1 paciente). EAIG graves en el grupo placebo incluyeron hipoxia y broncoespasmo (1 paciente).

En contexto de sedación, se identificaron los siguientes efectos adversos de especial interés: hipoxia, bradicardia, hipotensión, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad hepática asociada a medicamento, fallo renal agudo y eventos hemorrágicos. La proporción de pacientes que experimentaron hipoxia fue de 13,1% en el grupo remimazolam, 14 % en el grupo midazolam y 15,6 % en el grupo placebo. La incidencia de bradicardia fue de 7,1 % en el grupo remimazolam, 10,7 % en midazolam y 8,9 % en placebo. Respecto a la hipotensión, fue de un 37,3 % en remimazolam, 49,2 % en midazolam y 57,0 % en placebo. Se identificaron 4 reacciones de hipersensibilidad en el grupo remimazolam (0,5 %), 0 en el grupo midazolam y 1 en placebo (0,7 %). En el grupo remimazolam hubo 8 eventos hemorrágicos (1,1 %), 3 en el grupo midazolam (1,2 %) y 3 en el grupo placebo (2,2 %). No se identificó ningún evento de toxicidad hepática asociada al medicamento ni insuficiencia renal aguda.

Respecto al número de pacientes que requirieron alguna intervención en vía aérea fueron un 10,1 % en el grupo remimazolam, 6,2 % en el grupo midazolam y 8,9 % en el grupo placebo. La intervención en vía aérea más frecuente fue cambios en el flujo de oxígeno. El número de pacientes que requirieron ventilación aérea manual fue del 0,8 % en el grupo remimazolam, 0 % en el grupo midazolam y 2,2 % en el grupo placebo. Ningún paciente necesitó intubación de urgencia. Esta complicación, más frecuentemente observada en el grupo remimazolam que en midazolam o placebo, está en relación con el efecto sedante observado con remimazolam, que es más intenso y rápido que el de su comparador. En este sentido, un 27,7 % de los pacientes en el grupo remimazolam alcanzaron sedación profunda (puntuación MOAA/S de 0 o 1) en cualquier momento del procedimiento, comparado con el 15,7 % en el grupo midazolam y el 11,9 % en el grupo placebo.

Solamente 1 participante en el grupo remimazolam y 1 participante en el grupo midazolam tuvieron un EA que obligó a la retirada del tratamiento. No se observó ningún EA con desenlace mortal en ningún grupo de tratamiento.

Otra información de seguridad relevante dado que este medicamento es una benzodiazepina, es el potencial de abuso o señales de seguridad relacionadas con este evento. En este sentido, la proporción de EA potencialmente

ligados al potencial de abuso (mareo y somnolencia) fueron similares entre el grupo de remimazolam (1,5 %) y el grupo midazolam (0,8 %).

Es relevante indicar que la frecuencia de EA observados fue dependiente de la edad y del grado ASA. Así, la ficha técnica del medicamento recoge la utilización de remimazolam con especial precaución en pacientes mayores de 65 años y/o pacientes con ASA III-IV. En este sentido, los EA relacionados con hipoxia/depresión respiratoria fueron del 5,1 %, 17,2 % y 26,0 % en los grupos de <65 años, 65-74 años e igual o mayores a 75 años, respectivamente.

También es relevante recalcar que, al igual que con otras benzodiazepinas, los efectos sedantes de remimazolam pueden ser revertidos por un antagonista GABA (flumazenilo), hecho que ofrece un mecanismo de seguridad complementario, en caso de sobredosis accidental o sedación profunda no intencionada. Durante los ensayos clínicos de desarrollo, ningún paciente tratado con remimazolam requirió reversión con flumazenilo.

Valoración del beneficio clínico

Remimazolam ha demostrado, a partir de dos ensayos clínicos aleatorizados fundamentales y un estudio de soporte en pacientes ASA III-IV, ser eficaz para conseguir y mantener un grado de sedación adecuado que permite el éxito en la realización de procedimientos que requieren sedación. En los dos ensayos fundamentales, remimazolam demostró, a partir de una variable principal compuesta de éxito del procedimiento (colonoscopia o broncoscopia), ser superior a placebo y potencialmente superior a midazolam para lograr el éxito del procedimiento de referencia. Remimazolam ha demostrado ser capaz de inducir sedaciones rápidas y profundas, con un intervalo de recuperación post-procedimiento muy limitado en el tiempo. Aun así, el diseño de los ensayos clínicos fundamentales de remimazolam no permite obtener conclusiones relevantes respecto a qué beneficio real aporta respecto a midazolam, ya que los ensayos no estaban diseñados ni potenciados para comparar ambos brazos. También es relevante resaltar que, aunque se ha considerado que la variable principal establecida para los ensayos fundamentales puede ser informativa para observar beneficios, podría no ser una variable práctica a la hora de valorar si es más probable que los procedimientos realizados con sedación con remimazolam se completen, comparado con los procedimientos realizados con sedación con midazolam. La gran mayoría de “fallos” de procedimiento que se observaron en los brazos de tratamiento fueron debidos a tener que utilizar más medicación de rescate de la pre-especificada en la variable, pero esto no implica que el procedimiento no se pudiera llevar a cabo hasta el final. Es posible que a nivel clínico no sea una variable informativa para determinar qué procedimiento sedante es mejor. En este sentido, es difícil valorar el beneficio clínico real de remimazolam. En el ensayo 006 (colonoscopia), hubo 7 procedimientos que no se pudieron completar en el brazo de remimazolam (2,3 %), 1 procedimiento en placebo (1,7 %) y 2 en el brazo midazolam (1,9 %). En el estudio 008 (broncoscopia), hubo 9 procedimientos que no se completaron en el brazo remimazolam (2,9 %), 3 en el brazo placebo (4,8 %) y 5 en el brazo midazolam (6,8 %).

Discusión

Remimazolam ha demostrado ser un medicamento eficaz y seguro para conseguir sedaciones profundas y rápidas, que permite el éxito en la realización de procedimientos frecuentes que requieran sedación. Los ensayos clínicos que han demostrado su eficacia se circunscriben a dos procedimientos muy concretos (colonoscopia y fibrobroncoscopia), pero es posible que su utilidad sea muy similar en procedimientos similares.

Los ensayos CNS7056-006, 008 y 015 fueron ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, de diseño idéntico, con tres brazos de tratamiento (remimazolam, placebo y un brazo abierto exploratorio con midazolam). El ensayo 006 fue en pacientes que requerían una colonoscopia y el 008 fue en pacientes que requerían una broncoscopia. El estudio de soporte 015 se realizó en pacientes ASA III/IV que requerían colonoscopia. La variable principal fue en los tres estudios una variable combinada de éxito del procedimiento, consistente en alcanzar la finalización del procedimiento

(colonoscopia o broncoscopia), sin necesidad de medicación sedante alternativa, ni necesidad de dosis excesivas de medicación de estudio en un periodo de tiempo determinado. En los tres ensayos clínicos, un alto porcentaje de los pacientes en el brazo remimazolam alcanzaron la variable de éxito de procedimiento, comparado con casi ninguno en el brazo placebo, y un porcentaje inferior en el brazo midazolam. Todas las diferencias respecto a placebo fueron significativas. Las diferencias respecto al brazo con el comparador activo (midazolam) tienen que interpretarse con cautela, al no estar diseñados los estudios para realizar dicha comparación. El fallo en la variable principal en los brazos de placebo y midazolam fue mayoritariamente por necesidad de utilizar medicación de rescate alternativa (midazolam, a dosis según práctica clínica habitual) o demasiadas dosis de tratamiento en un intervalo de tiempo predefinido. Respecto al tiempo hasta inicio del procedimiento, se observó en todos los ensayos clínicos que era menor en el brazo de remimazolam que en el brazo placebo o midazolam (mediana de 15 minutos más pronto en el ensayo 006 respecto a midazolam y placebo, mediana de 11-13 minutos más pronto en el 008 respecto a midazolam y placebo, y 13-14 minutos más pronto en el 015 respecto a midazolam y placebo), hecho que apoya su rápido efecto farmacológico. Estas diferencias podrían tener relevancia clínica, y contribuirían a situar el medicamento en procedimientos donde sea relevante una sedación precoz.

La sedación se puede utilizar en cualquier procedimiento donde el dolor o ansiedad del paciente pueda ser elevado y pueda interferir en la realización del procedimiento o prueba. Estos procedimientos pueden presentar niveles de invasividad, duración y urgencia variables. Debido al rápido inicio del efecto farmacológico de remimazolam y la rápida recuperación post-sedación, podría esperarse que remimazolam pudiera ser de interés en procedimientos realizados en contexto de urgencias (reducciones cerradas de dislocaciones, laceraciones, etc) (12). No obstante, los ensayos clínicos fundamentales de este medicamento se han realizado en contextos diferentes. Así, el potencial beneficio clínico que pudiera tener en contexto de procedimientos de urgencias es desconocido.

Remimazolam cuenta con un ensayo clínico de soporte (CNS7056-015) en que se realizaron sedaciones en pacientes ASA III (enfermedad sistémica grave) y IV (enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida) que tenían que realizarse una colonoscopia. Este ensayo aporta evidencia de que este medicamento puede utilizarse en este subgrupo de pacientes y se observaron tasas de éxito del procedimiento más elevadas que con placebo o con midazolam.

Respecto al perfil de seguridad, es de especial interés la valoración de efectos adversos derivados de la propia sedación, como pudiera ser la hipoxia, y eventos cardiovasculares (bradicardia, hipotensión). En este sentido, no parece que remimazolam tenga un perfil de seguridad distinto a su comparador actual (midazolam). La proporción de efectos adversos derivados de la propia sedación fue comparable entre los pacientes que recibieron remimazolam y los que recibieron midazolam. La frecuencia de efectos adversos fue directamente proporcional a la edad del paciente tratado y a su puntuación ASA, pero en grado y proporción similar a lo observado con el brazo de control activo abierto con midazolam. En este sentido, se podría considerar, por la evidencia disponible actualmente, y en el contexto de los ensayos fundamentales en estas indicaciones concretas, que el perfil de seguridad de remimazolam podría ser comparable al de midazolam.

Existe en un ensayo clínico aleatorizado (13) que realiza una comparación directa entre remimazolam y propofol (combinados con alfentanilo) como medicamento sedante en pacientes que requerían una colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE). En este ensayo clínico con 518 pacientes aleatorizados 1:1, se valoró la incidencia de hipoxia (medida como saturación por debajo del 90 %) durante el procedimiento como variable principal, y como secundarias la necesidad de realizar maniobras sobre la vía aérea, y efectos adversos relacionados con la sedación (náuseas, vómitos, eventos cardiovasculares). Se observaron más eventos de hipoxia en el grupo propofol que en el de remimazolam (15,7 % frente a 9,6 %, diferencia estadísticamente significativa), y también más requerimientos de maniobras sobre la vía aérea. En este sentido, y en línea con el conocimiento previo que existe con el propofol, es posible que remimazolam presente un perfil de seguridad respecto a depresión respiratoria más favorable. Así, es

posible que remimazolam pueda erigirse como una alternativa válida en aquellos contextos en que la utilización de propofol no esté indicada, no sea recomendable por el perfil de paciente, o bien no se pueda utilizar por la ausencia de personal especializado en la administración de anestesia general.

Respecto a midazolam, existen incertidumbres sobre en qué contextos sería más recomendable utilizar uno u otro medicamento. El diseño de los ensayos clínicos fundamentales no permite comparaciones fiables entre ambos medicamentos, pero sí que parece evidente que el efecto farmacológico de remimazolam es más precoz, así como el tiempo hasta alerta completa después del procedimiento. En este sentido, es posible que remimazolam pueda erigirse como el medicamento sedante de elección en procedimientos cortos o de emergencia, aunque es relevante resaltar que la evidencia que se tiene con este medicamento emana de contextos diferentes (colonoscopia y broncoscopia). Tampoco está claro, a partir de la evidencia de los ensayos clínicos, que remimazolam tenga un perfil más favorable en subgrupos concretos (por edad, o grado ASA), por lo que el posicionamiento respecto a midazolam resulta difícil y complejo. En este sentido, durante el proceso de evaluación de remimazolam por parte de la EMA, no se identificó ninguna necesidad médica no cubierta que remimazolam pudiera cubrir con su indicación y uso, aunque también concluyó que pacientes y clínicos podrían beneficiarse de una benzodiazepina con una recuperación más rápida y mejor perfil de seguridad. Por último, es importante también tener en cuenta que remimazolam solamente tiene indicación en población adulta. Midazolam y propofol pueden utilizarse en población pediátrica (midazolam a partir de los 6 meses y propofol a partir de los 3 años) (14, 15).

Conclusión

Remimazolam es un medicamento sedante de acción ultrarrápida. A partir de los ensayos clínicos fundamentales se ha observado que es eficaz para alcanzar sedaciones correctas que permitan la realización de procedimientos, sin necesidad de medicación de rescate alternativa de manera tan frecuente como con su comparador activo (midazolam), y con un perfil de seguridad muy semejante al de midazolam.

Por sus características farmacodinámicas, es posible que remimazolam sea un sedante candidato a ser utilizado en procedimientos que requieran sedación precoz y corta (procedimientos cortos o de emergencia). También podría ser una alternativa a otras opciones (propofol, midazolam) en contextos concretos, y dependiendo de la tipología del procedimiento y características del paciente.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Pau Alcubilla, Servicio de Farmacología Clínica, Área del medicamento (AdM), Hospital Clínic de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Remimazolam	Midazolam	Propofol
Presentación	Polvo para solución inyectable. Cada vial contiene 20 mg de remimazolam. Cada ml contiene 2,5 mg de remimazolam.	Solución inyectable y para perfusión. 1 ml de solución contiene 5 mg de midazolam.	Emulsión inyectable y para perfusión. 1 ml de emulsión contiene 20 mg de propofol
Posología	<p>Adultos menores de 65</p> <p>Inducción: Administrar opioide. Esperar 1-2 minutos. Inyección 5 mg (2 ml) de remimazolam durante 1 minuto. Si no hay opioide, inyección de 7 mg (2,8 ml)</p> <p>Mantenimiento/ajuste: Inyección de 2,5 mg (1 ml) durante 15 segundos</p> <p>Adultos mayores de 65, ASA III-IV o peso corporal <50 kg</p> <p>Inducción: Administrar opioide. Esperar 1-2 minutos. Inyección de 2,5-5 mg (1-2 ml) durante 1 minuto. Si no hay opioide las dosis no cambian</p> <p>Mantenimiento/ajuste: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) durante 15 segundos.</p>	<p>Adultos menores de 60</p> <p>Dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/ kg (2,1 – 7 mg en un paciente de 70 kg) o perfusión continua de 0,03-0,1 mg/ kg/ h.</p> <p>Adultos mayores de 60 años / debilitados o con enfermedad crónica</p> <p>Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos de <60 años.</p>	<p>Ajustarse en función de la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes necesitarán 0,5-1 mg / kg (35-70 mg en un paciente de 70 kg) administrados durante 1 a 5 minutos para el inicio. Para el mantenimiento, 1,5-4,5 mg/ kg/ h (105-315 mg/ h en un paciente de 70 kg). Se pueden administrar bolus de 10-20 mg en caso de que sea necesario aumentar rápidamente la profundidad de sedación.</p> <p>En pacientes mayores de 55 años y pacientes con grados ASA III/IV, pueden ser necesarias dosis menores y reducir velocidad de administración.</p>
Indicación aprobada en FT o no	Sedación de procedimientos en adultos	Sedación consciente antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local. Como componente de sedación en la anestesia asociada	Sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, solo o en combinación con anestesia local o regional en adultos y niños mayores de 3 años de edad.
Efectos adversos	Frecuentes: Dolor de cabeza, mareos, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, náuseas, vómitos	Frecuencia no conocida: relacionadas con la sedación: disminución de estado de alerta, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia, amnesia anterógrada. Bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, apnea, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca	Frecuentes: Bradicardia, taquicardia durante la inducción, hipotensión, apnea transitoria, náuseas y vómitos en recuperación, cefalea en recuperación.
Conveniencia**		Metabolizado por CYP3A4. Potenciales interacciones recogidas en Ficha Técnica con inhibidores e inductores del CYP3A4.	

Tabla 2. Resultados Ensayo 006 (variable principal)

	Remimazolam (N=298)	Placebo (N=60)	Midazolam (N=103)	Total (N=461)
Éxito del procedimiento	272 (91,3%)	1 (1,7%)	26 (25,2%)	299 (64,9%)
Fallo	26 (8,7%)	59 (98,3%)	77 (74,8%)	162 (35,1%)
Razón del fallo				
Medicación sedante de rescate	10 (3,4%)	57 (95%)	66 (64,1%)	133 (28,9%)
Demasiadas dosis en tiempo pre-establecido	18 (6,0%)	44 (73,3%)	56 (54,4%)	118 (25,6%)
Procedimiento no completado	7 (2,3%)	1 (1,7%)	2 (1,9%)	10 (2,2%)
Comparación	Diferencias en ratios	IC95%		p-valor
		Inferior	Superior	
Remimazolam vs placebo	0,8961	0,8505	0,9416	<0,0001
Remimazolam vs Midazolam	0,6603	0,5705	0,7501	

Tabla 3. Resultados ensayo 008 (variable principal).

	Remimazolam (N=310)	Placebo (N=63)	Midazolam (N=73)	Total (N=446)
Éxito del procedimiento	250 (80,6%)	3 (4,8%)	24 (32,9%)	277 (62,1%)
Fallo	60 (19,4%)	60 (95,2%)	49 (67,1%)	169 (37,9%)
Razón del fallo				
Medicación sedante de rescate	49 (15,8%)	57 (90,5%)	39 (53,4%)	145 (32,5%)
Demasiadas dosis en tiempo pre-establecido	14 (4,5%)	10 (15,9%)	10 (13,7%)	34 (7,6%)
Procedimiento no completado	9 (2,9%)	3 (4,8%)	5 (6,8%)	17 (3,8%)
Comparación	Diferencias en ratios	IC95%		p-valor
		Inferior	Superior	
Remimazolam vs placebo	0,7588	0,6903	0,8274	<0,0001
Remimazolam vs Midazolam	0,4777	0,3613	0,5941	

Referencias

1. Hinkelbein J, Lamperti M, Akesson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(1):6–24.
2. Blayney MR. Procedural sedation for adult patients: An overview. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2012;12(4):176–80.
3. Jo YY, Kwak HJ. Sedation strategies for procedures outside the operating room. *Yonsei Med J*. 2019;60(6):491–9.
4. European Medicines Agency (EMA). EPAR- Assessment Report Byfavo [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/byfavo-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Comas M, Mendivil J, Andreu M, Hernández C, Castells X. Long-term prediction of the demand of colonoscopies generated by a population-based colorectal cancer screening program. *PLoS One*. 2016;11(10):1–13.
6. Audibert C, Perlaky A, Glass D. Global perspective on colonoscopy use for colorectal cancer screening: A multi-country survey of practicing colonoscopists. *Contemp Clin Trials Commun [Internet]*. 2017;7(February):116–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.06.008>
7. Conway A, Chang K, Mafeld S, Sutherland J. Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update. *Syst Rev*. 2021;10(1):1–12.
8. Symington L, Thakore S. A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med J*. 2006;23(2):89–93.
9. European Medicines Agency (EMA). SmPC Byfavo. 2021;434. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byfavo-epar-product-information_en.pdf
10. Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etkorn K, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc [Internet]*. 2018;88(3):427–437.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2351>
11. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J, et al. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest [Internet]*. 2019 Jan 1;155(1):137–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>
12. Sneyd JR, Gambus PL, Rigby-Jones AE. Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review. *Br J Anaesth [Internet]*. 2021;127(1):41–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.03.028>
13. Dong SA, Guo Y, Liu SS, Wu LL, Wu LN, Song K, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing remimazolam to propofol when combined with alfentanil for sedation during ERCP procedures. *J Clin Anesth*. 2023;86(January).
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Propofol [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64033/FichaTecnica_64033.html.pdf
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Midazolam [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65415/65415_ft.pdf