

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Remimazolam til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer

##### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: N05CD14  
Virkestoffnavn: remimazolam  
Handelsnavn: NA  
Legemiddelform: injeksjons-/  
infusjonsvæske  
MT-søker/innehaver: Paion (1)

##### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Diagnostikk  
 Medisinsk utstyr  
 Annet:

##### 1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

##### 1.5 Fagområde

Anestesi, smertebehandling og  
intensivmedisin

##### 1.6 Bestillingsanbefaling

###### Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

##### 1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet
- Juridiske konsekvenser  
 Ethiske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om.MedNytt](http://Om.MedNytt).

## 2. Beskrivelse av metoden

Remimazolam er et benzodiazepinderivat som bindes til GABA<sub>A</sub> (gammaaminosmørsyre type A)-reseptorer (agonist), og tilhører den farmakoterapeutiske gruppa «hypnotika og sedativa». GABA er en av de viktigste hemmende transmitterne i sentralnervesystemet. Benzodiazepinene har angstdempende, beroligende og hukommelsessvekkende, men ingen analgetisk effekt, og benyttes bl.a. til premedikasjon (innsovningsmiddel) ved innledning av generell anestesi, til sedasjon ved ubehagelige prosedyrer, og sedasjon ved prosedyrer som utføres i lokal- eller regionalanestesi. Det er et stort antall pasienter som daglig gjennomgår diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer med behov for sedasjon, eksempelvis endoskopier, lokal/regional kirurgi osv., men vi kjenner ikke til det nøyaktige antallet pasienter aktuelle for metoden. Behandlingen administreres intravenøst som injeksjon eller infusjon (1,3,4).

### Dagens behandling

De mest aktuelle sedativa/hypnotika i anestesen er tiopental (et barbiturat), propofol og benzodiazepiner (diazepam, midazolam, oksazepam). Det er store individuelle variasjoner i respons, bl. a. avhengig av alder, tidligere bruk av benzodiazepiner, andre sederende legemidler og alkohol, og legemidlene må derfor titreres etter effekt. For rask injeksjon gir uttalt respirasjons- og sirkulasjonsdepresjon. Det er også noe ulik bruk (indikasjon) for de enkelte legemidlene i klinisk praksis. Midazolam brukes intravenøst til anesthesiinnledning, og bukkalt (gjennom munnslimhinnen), intravenøst, intramuskulært, peroralt og rektalt til sedasjon og kupering av kramper. Diazepam brukes intravenøst og rektalt som sedativum og antikonvulsivum, i mindre grad ved intravenøs anesthesiinnledning, men foretrekkes ved ustabil hemodynamikk. Peroral administrasjon av diazepam, midazolam og oksazepam, og rektal administrasjon av diazepam og midazolam er mye brukt som premedikasjon også til barn. I tillegg kan også deksmedetomidin (en selektiv alfa-2-reseptoragonist) brukes til sedasjon av voksne pasienter ved tilsvarende prosedyrer (4-6).

### Virkningsmekanisme

Remimazolam er et benzodiazepinderivat som bindes til GABA<sub>A</sub> (gammaaminosmørsyre type A)-reseptorer (agonist). Dette gir en sedativ og søvninduserende effekt. Den farmakologiske effekten er imidlertid kortvarig og remimazolam metaboliseres raskt av enzymer (esteraser) til en inaktiv metabolitt (1).

### Tidligere godkjent indikasjon

NA

### Mulig indikasjon

Til sedasjon i forbindelse med ulike diagnostiske/kirurgiske prosedyrer.

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)  
 Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av randomiserte, kontrollerte kliniske studier (RCT).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn $\geq 18$ år) som skulle gjennomgå coloskopi (tykktarmsundersøkelse) i diagnostisk eller terapeutisk øyemed; ASA-score 1-3 (N=461)	Remimazolam 5 mg i.v. (induksjon) + 2,5 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov)  (+premedikasjon med fentanyl)	Placebo;  Midazolam (åpen behandlingsarm) 1,75 mg i.v. (induksjon) + 1,0 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov)  (+premedikasjon med fentanyl i begge grupper)	Suksess av prosedyren, målt som fullført coloskopi, og uten behov for et alternativt sedativum, og ikke behov for flere enn 5 vedlikeholdsdoser over en gitt 15 minutters periode (blindete studiearm), ev. ikke behov for flere enn 3 vedlikeholdsdoser over en gitt 12 minutters periode (åpen behandlingsarm).	NCT02290873, CNS7056-006, Fase III	Studien er avsluttet (april 2016). <a href="#">Publiserte data foreligger.</a>
Pasienter (kvinner og menn $\geq 18$ år) som skulle gjennomgå bronkoskopi i diagnostisk eller terapeutisk øyemed, ASA-score 1-3 (N=446)	Remimazolam 5 mg i.v. (induksjon) + 2,5 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov)  (+premedikasjon med fentanyl)	Placebo;  Midazolam (åpen behandlingsarm) 1,75 mg i.v. (induksjon) + 1,0 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov)  (+premedikasjon med fentanyl i begge grupper)	Antall pasienter som fullførte bronkoskopi, og uten behov for et alternativt sedativum, og ikke behov for flere enn 5 vedlikeholdsdoser over en gitt 15 minutters periode (blindete studiearm), ev. ikke behov for flere enn 3 vedlikeholdsdoser over en gitt 12 minutters periode (åpen behandlingsarm).	NCT02296892, CNS7056-008, Fase III	Studien er avsluttet (mars 2017). <a href="#">Publiserte data foreligger.</a>

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2018_018 og ID2018_078)
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
<b>Metodevarsel</b>	Det foreligger internasjonale metodevarsler som kan være relevante (1,8). Det foreligger også to norske metodevarsler om metoden (sedasjon ved diagnostiske/ kirurgiske prosedyrer), men med et annet virkestoff (deksmedetomidin) (9,10).

## 4. Referanser

- 1) Remimazolam - Aptimyda - Procedural sedation. (05.05.2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/remimazolam/>
- 2) EMA: Remimazolam - EMEA/H/C/005246. (02.04.2020). Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-27-30-january-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-27-30-january-2020_en.pdf)
- 3) Premedikasjon (T22.2.2.8). Norsk legemiddelhåndbok. (24.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.2.2.8>
- 4) Sedativa/hypnotika i anestesien (T22.3.2.1). Norsk legemiddelhåndbok. (24.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.3.2.1>
- 5) Midazolam (L22.3.1.2.1). Norsk legemiddelhåndbok. (18.06.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L22.3.1.2.1>
- 6) Deksmetomidin (L22.3.1.6). Norsk legemiddelhåndbok. (25.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L22.3.1.6>
- 7) Wesolowski AM, et al. Remimazolam: Pharmacologic Considerations and Clinical Role in Anesthesiology. Pharmacotherapy 2016 Sep;36(9):1021-7. doi: 10.1002/phar.1806. Epub 2016 Sep 1. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496519/>
- 8) Remimazolam for procedural sedation. (Januar 2020). (Health Technology Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/remimazolam-for-procedural-sedation/>
- 9) Deksmetomidin (Dexdor) til sedasjon av voksne ikke-intuberte pasienter ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Metodevarsel LM nr 20 2018. (19.03.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/deksmetomidin-dexdor-til-sedasjon-av-voksne-ikke-intuberte-pasienter-ved-diagnostiske-eller-kirurgiske-prosedyrer>
- 10) Deksmetomidin (Dexmedetomidine EVER Pharma) til sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Metodevarsel LM nr 055 2018. (20.08.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/deksmetomidin-dexmedetomidine-ever-pharma-til-sedasjon-av-ikke-intuberte-voksne-pasienter-for-og-eller-under-diagnostiske-eller-kirurgiske-prosedyrer>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden