

1	Promoteur : CHU de Nantes	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Remimazolam	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Remimazolam	
4	Titre complet de la recherche : REMimazolam infusion in the context of Hypnotic Shortage in the Critical care Unit during the pandemic of COVID-19. The non-randomized, non-controlled, pilot, open, mono-centric REHSCU study.	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Dr Raphaël CINOTTI	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> :CHU de Nantes, services d'anesthésie-réanimation (sites Hôtel-Dieu et Lanënnec)	
7	Publications <sup>3</sup> :	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : Phase II
8.1	- date de la première inclusion : 30/11/2020	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 24/10/2021	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p><b>Objectif principal</b> : évaluer l'équilibre sécurité/efficacité du Remimazolam dans l'USI pendant les 8 premières heures après le début de la perfusion.</p> <p><b>Objectifs secondaires</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les événements indésirables (tous grades confondus) liés au Remimazolam,</li> <li>- la stabilité hémodynamique,</li> <li>- le niveau de sédation,</li> <li>- la nécessité d'utiliser ou de passer à d'autres sédatifs pendant la période de 48 heures,</li> <li>- les paramètres de laboratoire,</li> <li>- la durée de la ventilation mécanique,</li> <li>- l'échec de l'extubation,</li> <li>- les niveaux plasmatiques à l'état stable et l'élimination du Remimazolam et de son principal métabolite,</li> <li>- le temps de réveil (le cas échéant),</li> <li>- la mortalité en soins intensifs ou au 28e jour si le patient ne sort pas de l'hôpital.</li> </ul>	
11	<p>Méthodologie de la recherche<sup>4</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- phase II,</li> <li>- monocentrique,</li> <li>- non contrôlée, non randomisée,</li> <li>- ouverte,</li> <li>- pilote pragmatique.</li> </ul>	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 30	
12.2	- nombre de personnes analysées : 30	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Patients hospitalisés en unité de soins intensifs.</p> <p><b>Critères de pré-inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consentement d'un proche ou de la personne de confiance,</li> <li>- Affiliation au régime de Sécurité Sociale ou bénéficiaire de ce système.</li> </ul> <p><b>Critères d'inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de 18 ans et plus,</li> <li>- Inclusion dans les 96 heures suivant l'admission en réanimation, après stabilisation de l'état clinique selon le médecin en charge du patient,</li> <li>- Durée prévisible de l'anesthésie générale ≥ 24 heures.</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de 85 ans et plus,</li> <li>- Refus de participation,</li> <li>- Patients dont l'état clinique est jugé moribond dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation,</li> </ul>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

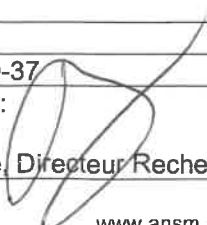
<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitation des thérapeutiques actives de réanimation dans les 24 heures suivant l'admission,</li> <li>- Femmes enceintes ou allaitantes,</li> <li>- Patients avec des réactions anaphylactiques connues aux benzodiazépines, flumazémil ou situation clinique pour laquelle les benzodiazépines sont contre-indiquées,</li> <li>- Patients avec une allergie/hypersensibilité au lactose, dextran ou autre excipient du Remimazolam,</li> <li>- Intoxication aiguë à l'alcool, drogue ou aux benzodiazépines,</li> <li>- Inclusion dans une autre étude portant sur un médicament,</li> <li>- Patients sous tutelle, curatelle, ou un régime de protection spéciale,</li> <li>- Insuffisance hépatique sévère définie par un Child-Pugh score &gt; 10.</li> </ul>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Le Remimazolam (CNS 7056) est une nouvelle benzodiazépine conçue pour procurer une sédation au bloc opératoire ou en salle de procédure interventionnelle (radiologie, gastro-entérologie). Il est destiné à un usage intraveineux. Au cours de l'étude, les patients ont reçu le Remimazolam pendant un maximum de 48 heures après le début de la perfusion. La dose de Remimazolam a été adaptée en fonction du protocole de gestion de l'analgésie-sédation en USI, basé sur une échelle de surveillance clinique, validée pour cet usage (échelle de Richmond Assessment Sedation Scale). D'après les données recueillies lors d'une étude précédente au Japon, la dose initiale de perfusion était comprise entre 0,2 et 0,5 mg/min. La dose de Remimazolam pouvait être augmentée ou diminuée de 0,1 mg/min si nécessaire. La dose maximale de Remimazolam était fixée à 1 mg/min.</p>
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : maximum 48 heures.
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>Non applicable.</p>
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	<p>- d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Événement de sédation. Il a été vérifié que le Remimazolam procurait un niveau de sédation adéquat évalué avec la Richmond Assessment Sedation Scale. Le niveau de sédation était fixé par le médecin traitant et se situait généralement à -1/0. Lorsqu'un autre médicament hypnotique était utilisé dans ces 8 premières heures pour maintenir un niveau de sédation souhaité, nous avons considéré que le Remimazolam était en échec pour procurer la sédation souhaitée.</li> <li>• Le niveau de sédation a été évalué à l'aide d'échelles cliniques telles que l'échelle de sédation de Richmond, l'indice bispectral (si disponible). La surveillance par l'indice bispectral a été laissée à la discrétion du médecin traitant du jour 1 au jour 3 (c'est-à-dire 24 heures après la fin de la perfusion).</li> </ul>
17.2	<p>- de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Événement cardiovasculaire. L'hypotension était définie comme une pression artérielle moyenne <math>\leq</math> 65mmHg ou une augmentation <math>\geq</math> 50% de la dose de noradrénaline (le cas échéant), soutenue plus d'une heure après le début du Remimazolam.</li> <li>• Les événements indésirables observés pendant la perfusion de 48 heures et jusqu'à 3 jours après la fin de l'administration. Les événements indésirables d'intérêt particulier qui ont été surveillés étaient les événements cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie, etc.), du début à la fin de la perfusion de Remimazolam. Un suivi exhaustif des événements indésirables a été effectué à partir du jour 0 (inclusion), à jour 1 et jour 2 (pendant la perfusion), jusqu'à jour 5 (3 jours après l'arrêt du traitement).</li> </ul>
17.3	<p>- autre(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La stabilité hémodynamique. La fréquence cardiaque, les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, la dose de norépinéphrine, la modification de l'ECG ont été observées du jour 1 au jour 3 (c'est-à-dire 24 heures après la fin de la perfusion).</li> <li>• Les autres sédatifs. Pendant la perfusion, la dose de Remimazolam a été surveillée. La nécessité d'utiliser ou de passer à d'autres sédatifs (midazolam, dexmedetomidine, propofol) en cas d'inefficacité du Remimazolam a été surveillée du jour 1 au jour 3 (c'est-à-dire 24 heures après la fin de la perfusion).</li> <li>• Le temps de réveil (en minutes) était défini par une échelle de sédation de Richmond de -1/0, uniquement chez les patients sans atteintes neurologiques et si l'anesthésie générale avait définitivement été arrêtée à la fin de la perfusion de Remimazolam du jour 1 au jour 3 (c'est-à-dire 24 heures après la fin de la perfusion).</li> <li>• Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du Remimazolam et de ses métabolites étaient mesurées pendant la perfusion et à la fin du traitement. Neuf prélèvements sanguins pharmacocinétiques ont été réalisés pendant la perfusion de 48 heures, et pendant la phase d'élimination (jusqu'à 24 heures après la perfusion de Remimazolam).</li> </ul>

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les paramètres de laboratoire. Les tests de laboratoire de routine étaient effectués dans ce laps de temps : gaz du sang, hémoglobine, numération plaquettaire, numération des globules blancs, ionogramme, créatinine, bilirubine, albumine, enzymes hépatiques, phosphore, magnésium du jour 0 au jour 3 (c'est-à-dire 24 heures après la fin de la perfusion).</li> <li>• L'échec de l'extubation. L'échec de l'extubation a été défini comme la nécessité d'intuber un patient dans les 96 heures suivant l'extubation du jour 1 à la sortie des soins intensifs ou au jour 28.</li> <li>• La durée de la ventilation mécanique était définie comme la durée entre l'initiation et le sevrage réussi de la ventilation mécanique entre le jour 1 et la sortie de l'USI ou le jour 28.</li> <li>• Le décès en USI ou au 28e jour si le patient ne sortait pas de l'USI.</li> </ul>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'étude REHSCU étant une étude ouverte, non contrôlée et non randomisée, les données sont purement descriptives. Nous avons prévu d'inclure et de traiter 30 patients dans cette étude pilote. Premièrement, il s'agit d'un nombre de patients accepté dans ce type d'étude pilote. Deuxièmement, la disponibilité du Remimazolam garantissait l'inclusion de 30 patients avec une perfusion de 48 heures. En ce qui concerne le résultat principal relatif à l'efficacité du médicament (cible de sédation obtenue) et sa tolérance (absence d'effet cardio-circulatoire majeur), 14 (46,7%) patients étaient positifs, c'est-à-dire que le Remimazolam était efficace sur la sédation sans effet circulatoire majeur. En ce qui concerne les 16 patients qui ne rencontraient pas le critère principal, 7 patients ont présenté une altération de la situation hémodynamique et 10 patients n'étaient pas dans la cible de sédation fixée ou ont nécessité une administration d'un 2<sup>ème</sup> médicament hypnotique. Cependant, nous avons noté que seulement 4 patients (13,3%) ont reçu la dose maximale du médicament. Il est possible que le Remimazolam n'ait pas été utilisé à son plein potentiel.</p> <p>En ce qui concerne les Evénements Indésirables (EI), nous en avons recensé 54 (paragraphe 5.3 .2 pour la liste des EI) chez 23 patients. Dix EI ont été attribués au Remimazolam. Nous avons recensé 11 EIG chez 8 patients, dont 2 EIGs ont été attribués au Remimazolam. Nous avons identifié 32 EI d'intérêt chez 20 patients (18 patients avec une hypotension, 3 patients avec une bradycardie, 3 patients avec une élévation des enzymes hépatiques).</p> <p>En ce qui concerne les données biologiques (ionogramme sanguin, urée, créatininémie, enzymes musculaires, troponine, numération sanguine, enzymes hépatiques), aucun paramètre n'a évolué significativement au cours des 72 heures après l'inclusion chez les 30 patients, en dehors de l'hémoglobine qui était à 11,7 [10,7-13,7] g/dL à l'inclusion et à 9,1 [7,9-10,4] à J3. Cette anémie reste néanmoins tout à fait classique chez les patients de réanimation.</p> <p>En ce qui concerne les données de pharmacocinétique du médicament et de son métabolite principal (CNS 7054), les dosages ont montré une stabilité des concentrations plasmatiques du médicament et du métabolite puis une décroissance rapide à l'arrêt de la perfusion</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.1	Les données de cette étude pilote mettent en évidence une efficacité et une tolérance satisfaisante du médicament dans la sédation continue du patient en réanimation. Nous manquons encore d'éléments pour pallier aux difficultés pratiques (simple concentration du médicament), confirmer ces premières données, et comparer objectivement le Remimazolam aux médicaments hypnotiques usuels lors d'études randomisées-contrôlées. La mise en aveugle des médicaments sera néanmoins certainement difficile.
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Pendant toute la durée de l'étude, aucun déséquilibre de la balance bénéfice-risque n'a été constatée, aucune mesure urgente de sécurité n'a été nécessaire. Les effets indésirables et événements indésirables rapportés pendant l'étude sont conformes à ceux rencontrés dans la prise en charge classique des patients en réanimation.
19.3	- Conclusion : L'étude REHSCU concernant l'utilisation du Remimazolam dans la sédation en continu du patient de réanimation a rempli ses objectifs : 30 patients ont été inclus dans cette étude pilote dans le temps imaginé. Les résultats accumulés ont montré que le Remimazolam répondait aux critères de sécurité et d'efficacité pour environ la moitié des patients, mais que le potentiel d'utilisation du médicament dans ce contexte n'était pas optimal. L'intérêt de ce type d'étude pilote est justement de pouvoir identifier ces différents problèmes afin de mieux concevoir de futures études interventionnelles dans cette thématique. Les éléments de pharmacocinétiques permettent également d'envisager des bénéfices du médicament en termes d'effets indésirables liés à la sédation en réanimation, par rapport aux hypnotiques classiques.
20	Date du rapport : 03/10/2021
21	Numéro EudraCT : 2020-003689-37
22	Date de transmission du rapport : Signature :  Nom / qualité : Romain Marange, Directeur Recherche et Innovation

