

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Isofluran (Sedierung mechanisch beatmeter Patienten
während der Intensivtherapie)

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran wurde am 1. Februar 2022 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Isofluran ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Nach § 35a Absatz 6 SGB V kann der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V ist, veranlassen, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. Das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran „zur Sedierung mechanisch beatmeter Patienten während der

Intensivtherapie“ weicht im Hinblick auf den Patientenkreis von den Anwendungsgebieten der bereits zugelassenen Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Isofluran ab und bezieht sich insofern auf einen anderen Patientenkreis. Für das Arzneimittel Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran wurde ein neuer Unterlagenschutz erteilt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat daher in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, gemäß § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Abs. 1 VerfO eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Isofluran in der Indikation Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie zu veranlassen.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 31. Januar 2022 beim G-BA eingereicht. Am 1. Februar 2022 startete das Bewertungsverfahren. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Isofluran nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda) gemäß Fachinformation

Sedaconda wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.07.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mechanisch beatmete Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isofluran:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind grundsätzlich zur Sedierung intensivmedizinisch behandelter Patienten die Wirkstoffe Dexmedetomidin, Midazolam und Propofol zugelassen
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der zu bewertenden Indikation als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Gemäß der aktuellen Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivstation“ (DAS-Leitlinie 2020) soll zur Sedierung bei invasiv-beatmeten Patienten die Anwendung des Wirkstoffes Propofol erwogen werden. Darüber hinaus können laut Leitlinie inhalative Sedativa eingesetzt werden. Neben dem zu bewertenden Wirkstoff Isofluran sind jedoch keine weiteren inhalativen Sedativa in der vorliegenden Indikation zugelassen. Das Benzodiazepin Midazolam kann im Rahmen eines multimodalen Ansatzes in Bolusgaben oder zur kontinuierlichen Sedierung als Sedativum eingesetzt werden, für die tiefe Sedierung wird die alleinige Gabe von kontinuierlichem Midazolam nicht empfohlen. Ergebnisse systematischer Reviews deuten darauf hin, dass in der vorliegenden Indikation die Anwendung des Wirkstoffes Dexmedetomidin gegenüber den Wirkstoffen Propofol und Midazolam mit einem geringeren Delirrisiko einhergeht.

Aus der aktuellen Evidenz lässt sich somit nicht ableiten, dass die in der Indikation zugelassen und empfohlenen Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen anzusehen sind. Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Die Wirkstoffe Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin sollten daher im Rahmen einer Studie zur Verfügung stehen. Der G-BA hat entsprechend eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isofluran wie folgt bewertet:

Für erwachsene mechanisch beatmete Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene Studie SED001 vor, in der Isofluran gegenüber Propofol verglichen wurde. In die Studie wurden 301 mechanisch beatmete erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor Randomisierung bis zu 48 Stunden Propofol zur Sedierung verabreicht bekommen hatten und zum Zeitpunkt der Randomisierung für mindestens 24 Stunden weiterhin eine klinisch wahrscheinliche Indikation für eine Sedierung, sowie eine Zielsedierungstiefe gemäß Richmond Agitation Sedation Score (RASS) in einem Bereich von -1 (leichte Sedierung) bis -4 (tiefe Sedierung) aufwiesen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation war auf 48 Stunden (\pm 6 Stunden) begrenzt. Nach 24 Stunden und nach 48 Stunden erfolgte jeweils ein Aufwachtest, bei dem je nach Zustand

der Patientinnen und Patienten die Möglichkeit bestand, extubiert zu werden. Nach Ende der Studienbehandlung erhielten die Patientinnen und Patienten mit Bedarf für eine weitere Sedierung eine lokale Standardbehandlung. Die Beobachtungsdauer betrug endpunktbezogen bis zu 30 Tage. Der primäre Endpunkt der Studie war der Zeitanteil, über den die verschriebene Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde. Die Studie wurde im Zeitraum Juli 2017 und Februar 2020 in Deutschland und in Slowenien durchgeführt.

Die Patientinnen und Patienten der Studie SED001 wurden maximal 48 Stunden (± 6 Stunden) mit der Studienmedikation behandelt. War nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation oder nach einer Pause erneut eine Sedierung indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers eine Sedierung gemäß lokalem Standard. Dieses Vorgehen hatte für einen Teil der Studienteilnehmenden einen Wechsel des Sedativums zur Folge.

Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation hinaus sediert wurden und über welchen Zeitraum diese Patientinnen und Patienten kontinuierlich sediert wurden. Jedoch lässt sich beispielsweise anhand der Auswertungen des Endpunkts Dauer der Beatmung, in die im Isofluran- bzw. Propofol-Arm 117 bzw. 123 Patientinnen und Patienten eingingen, ableiten, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten über die Behandlungsdauer hinaus mit der Studienmedikation beatmet wurde. 20 % der Patientinnen und Patienten hatten beispielsweise während der gesamten 30-tägigen Studiendauer maximal 2 beatmungsfreie Tage. Gleichfalls wurden bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation nur 55 bzw. 63 der Patientinnen und Patienten im Isofluran- bzw. im Propofol-Arm extubiert. Es ist daher davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch nach dem Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation eine Indikation für eine Beatmung und damit auch größtenteils für eine Sedierung bestand.

Der vorab festgelegte Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation von 48 ± 6 Stunden deckt für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten folglich nur einen Teil des tatsächlichen Sedierungszeitraums ab. Die Umstellung auf die lokale Standardtherapie nach dem Ende der Studienmedikation ist darüber hinaus insbesondere im Isofluran-Arm kritisch zu sehen, da die Sedierung mit Isofluran gemäß Fachinformation nicht auf einen bestimmten Zeitraum beschränkt ist. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass ein Wechsel des Sedativums ohne erkennbaren Grund dem Versorgungskontext entspricht.

Aus den genannten Gründen ist die Studie SED001 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Für die Nutzenbewertung wären Daten notwendig, die den Einsatz der Studienmedikation über die gesamte Sedierungsdauer bis zur Extubation einschließlich ausreichend langer Nachbeobachtung patientenrelevanter Endpunkte umfassen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner schriftlichen Stellungnahme keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Studiendaten nachgereicht.

In der Gesamtschau kann die Studie aus den genannten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden und es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung

des Zusatznutzens von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des bekannten Wirkstoffes Isofluran. Isofluran ist zugelassen zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin bestimmt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene Studie SED001 heran, in der Isofluran gegenüber Propofol verglichen wurde.

Die Studie SED001 ist aufgrund der Begrenzung der Behandlungsdauer mit der Studienmedikation auf 48 Stunden (± 6 Stunden) und der nachfolgenden Umstellung auf eine lokale Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Bedarf für eine weitere Sedierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Der vorab festgelegte Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation von 48 ± 6 Stunden deckt für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nur einen Teil des tatsächlichen Sedierungszeitraums ab. Die Umstellung auf die lokale Standardtherapie nach dem Ende der Studienmedikation ist darüber hinaus insbesondere im Isofluran-Arm kritisch zu sehen, da die Sedierung mit Isofluran gemäß Fachinformation nicht auf einen bestimmten Zeitraum beschränkt ist. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass ein Wechsel des Sedativums ohne erkennbaren Grund dem Versorgungskontext entspricht.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Bei der Berechnung der Anzahl der codierten OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel)-Codes für mechanische/invasive Beatmungen pro Jahr als Mittelwert der Jahre 2010 bis 2020 können die ausgesuchten codierten OPS-Codes zu Mehrfachzählungen und ggf. zu Zählungen, die nicht zum Zwecke der maschinellen Beatmung codiert wurden, führen. Zudem bestehen Unsicherheiten bei der Berechnung des Anteils derjenigen mechanisch/invasiv beatmeten Patientinnen und Patienten, die zusätzlich eine Sedierung erhalten. Insgesamt ist die errechnete Untergrenze unsicher und die Obergrenze tendenziell überschätzt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sedaconda darf nur durch mit der Behandlung mechanisch beatmeter Patienten, dem Applikationssystem Sedaconda Anaesthetic Conserving Device (ACD), sowie den pharmakodynamischen Eigenschaften von Isofluran erfahrenem medizinischem Fachpersonal erfolgen.

Sedaconda darf nur über Sedaconda ACD zugeführt werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit der inhalativen Isofluran-Sedierung nur mit Sedaconda ACD ermittelt wurden. Sedaconda darf nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit gesicherten Atemwegen angewendet werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Die Behandlungsdauer bei der Sedierung mechanisch beatmeter Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie ist patientenindividuell unterschiedlich und abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und dem Genesungsprozess. Als Annäherung an die durchschnittliche Sedierungsdauer wird eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 3,8 Tagen² auf der Intensivstation in Deutschland herangezogen. Die durchschnittliche Sedierungsdauer kann jedoch von der zugrunde gelegten durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation abweichen. Der G-BA geht auch auf Basis der Daten der Studie SED001 davon aus, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine längere Behandlungsdauer angezeigt sein kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Isofluran	1 x täglich, an 3,8 Tagen ²	1	3,8	3,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propofol	1 x täglich, an 3,8 Tagen ²	1	3,8	3,8
Dexmedetomidin	1 x täglich, an 3,8 Tagen ²	1	3,8	3,8
Midazolam	1 x täglich, an 3,8 Tagen ²	1	3,8	3,8

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).

Die Dosierung von Isofluran ist abhängig vom Atemminutenvolumen des Patienten. Für die Darstellung der Therapiemodi wird auf die in den Fachinformationen durchschnittliche Erhaltungsdosis abgestellt. Auf die Darstellung der Dosistitration wird verzichtet, da diese patientenindividuell unterschiedlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch / Behandlungstag ³	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isofluran	3 ml /h - 14 ml /h über 24 h	72 ml - 336 ml	72 ml – 336 ml	3,8	273,6 ml – 1 276,8 ml (3 - 13 x 100 ml)

² DESTATIS. Gesundheit. Grunddaten der Krankenhäuser 2017 (2018); https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/grunddaten-krankenhaeuser-2120611177004.pdf?__blob=publicationFile

³ Da es sich um eine durchgehende Sedierung handelt, wird der Verbrauch pro Behandlungstag (je 24 Stunden) anteilig und nicht in ganzen Einheiten berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch / Behandlungstag ³	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Propofol	0,3 mg / kg KG / h = 23,1 mg /h -	554,4 mg -	554,4 mg -	3,8	2 106,7 mg (1 x 200 mg + 4 x 500 mg) -
	4 mg / kg KG / h = 308 mg /h	7 392 mg	7 392 mg		28 089,6 mg (28 x 1000 mg + 1 x 200 mg)
Dexmedetomidin	0,2 µg /kg KG / h = 15,4 µg / h -	369,6 µg -	369,6 µg -	3,8	1 404,5 µg (4 x 400 µg) -
	1,4 µg /kg KG / h = 107,8 µg /h	2 587,2 µg	2 587,2 µg		9 831,4 µg (10 x 1000 µg)
Midazolam	0,03 mg / kg KG / h = 2,31 mg /h -	55,44 mg -	55,44 mg -	3,8	210,7 mg (4 x 50 mg + 1 x 15 mg) -
	0,2 mg / kg KG / h = 15,4 mg /h	369,6 mg	369,6 mg		1 404,5 mg (1 x 5 mg + 28 x 50 mg)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Das Anwendungsgebiet von Isofluran beschränkt die Anwendung des Arzneimittels, sowie die Anwendung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, auf den stationären Bereich. Dieser ist von den Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung ausgenommen und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Für Isofluran und für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen zudem keine Zusatzentgelte an.

Da die Arzneimittelkosten derzeit im Rahmen des pauschalierten stationären Vergütungssystems (Diagnosis Related Groups, DRG) in der GKV erstattet werden, wird bei der Berechnung näherungsweise der APU (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers) zzgl. eines Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt. Die tatsächlich anfallenden Kosten des Krankenhauses können krankenhausesindividuell variieren.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels ⁴
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isofluran 1 ml	600 INH	489,36 €	92,98 €	582,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propofol 200 mg	1000 ISU	14,27 €	2,71 €	16,98 €
Propofol 500 mg	5000 ISU	75,95 €	14,43 €	90,38 €
Propofol 1000 mg	10000 ISU	150,31 €	28,56 €	178,87 €
Dexmedetomidin hydrochlorid 0,473 mg	1600 IFK	100,00 €	19,00 €	119,00 €
Dexmedetomidin hydrochlorid 1,182 mg	4000 IFK	260,00 €	49,40 €	309,40 €
Midazolam 50 mg	500 IIL	36,90 €	7,01 €	43,91 €
Midazolam 15 mg	150 IIL	12,60 €	2,39 €	14,99 €
Midazolam 5 mg	50 IIL	5,00 €	0,95 €	5,95 €
Abkürzungen: INH = Inhalat, IFK = Infusionslösungskonzentrat, ISU = Injektionssuspension, IIL = Injektions-/Infusionslösung				

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Gabe von Isofluran erfolgt ausschließlich über das Applikationssystem Sedaconda Anaesthetic Conserving Device (ACD) und die Sedaconda Spritze. Das ACD ist alle 24 Stunden auszutauschen. Für das Applikationssystem und die Sedaconda Spritze fallen dem Krankenhaus ggf. zusätzliche Kosten an. Diese mit der Arzneimittelbehandlung zusammenhängenden zusätzlichen Kosten wie beispielsweise Geräte oder Verbrauchsmaterialien werden im Rahmen des pauschalierten stationären Vergütungssystems in der GKV erstattet und sind an dieser Stelle nicht bezifferbar.

⁴ Die Kosten der Arzneimittel werden über die jeweils anfallenden DRG -Fallpauschalen erstattet.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Isofluran beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Isofluran beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juni 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juni 2022 21. Juni 2022 6. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken