

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Isofluran

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
1.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme Sedana Medical Germany GmbH.....	30
5.2	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	59
D.	Anlagen.....	64

1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	64
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	73

A. Tragende Gründe und Beschluss

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mechanisch beatmete Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

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

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 intensiv-medizinisch 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 (± 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				
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

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

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)
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.

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

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 krankenhausspezifisch 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

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

Verbrauchsmaterialien werden im Rahmen des pauschalierten stationären Vergütungssystems in der GKV erstattet und sind an dieser Stelle nicht bezifferbar.

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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. August 2022 (BAnz AT 24.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Isofluran wie folgt ergänzt:

Isofluran

Beschluss vom: 21. Juli 2022

In Kraft getreten am: 21. Juli 2022

BA nz AT 06.09.2022 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. September 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mechanisch beatmete Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Isofluran:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Erwachsene mechanisch beatmete Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

ca. 146 000 – 219 000 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mechanisch beatmete Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient ¹
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isofluran	291,17 € - 1 261,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Propofol	39,55 € - 504,23 €
Dexmedetomidin	119,00 € - 773,50 €
Midazolam	19,06 € - 123,55 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹ Die Kosten der Arzneimittel und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden über die jeweils anfallenden DRG - Fallpauschalen erstattet.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. August 2022 (BANz AT 24.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Isofluran wie folgt ergänzt:

Isofluran

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. September 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Juli 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mechanisch beatmete Patientinnen und Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Isofluran:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mechanisch beatmete Patientinnen und Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

ca. 146 000 bis 219 000 Patientinnen und Patienten



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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mechanisch beatmete Patientinnen und Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient ¹
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isofluran	291,17 € – 1 261,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Propofol	39,55 € – 504,23 €
Dexmedetomidin	119,00 € – 773,50 €
Midazolam	19,06 € – 123,55 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Die Kosten der Arzneimittel und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden über die jeweils anfallenden DRG-Fallpauschalen erstattet.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Isofluran eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isofluran (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Sedierung mec



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isofluran (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Sedierung mechanisch beatmeter Patienten während der Intensivtherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Isofluran
- **Handelsname:** Sedaconda
- **Therapeutisches Gebiet:** Sedierung mechanisch beatmeter Patienten während der Intensivtherapie (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sedana Medical AB

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2022
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-01-D-765)

Modul 1

(pdf 355,89 kB)

Modul 2

(pdf 389,26 kB)

Modul 3A

(pdf 1.009,20 kB)

Modul 4A

(pdf 4,02 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 924,04 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Isofluran (Sedaconda)

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isofluran (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Sedierung mechanisch beatmelter Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Stand der Information: März 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 514,90 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Isofluran - 2022-02-01-D-765*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juni 2022 um 10:00Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Isofluran

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sedana Medical AB	20.05.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sedana Medical AB						
Frau Dr. Böhm	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Thaa	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr vom Dorp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Sedana Medical Germany GmbH

Datum	20. Mai 2022
Stellungnahme zu	Isofluran (Sedaconda®)
Stellungnahme von	Sedana Medical Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Sedana Medical AB (publ)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt Sedana Medical Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Sedana Medical AB (publ) – im Folgenden: Sedana Medical – Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Isofluran (Handelsname Sedaconda®, Vorgangsnummer: 2022-02-01-D-765), die am 02.05.2022 auf der Website des G-BA veröffentlicht wurde (1). Sedaconda ist in Deutschland seit dem 24.09.2021 zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen (2). Damit hat der Wirkstoff Isofluran in diesem Anwendungsgebiet erstmalig eine Marktzulassung in Deutschland erhalten. Unter anderen Handelsnamen ist der Wirkstoff Isofluran in Deutschland bereits seit Jahrzehnten zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose zugelassen (3-5). Der Einsatz von Isofluran in der Allgemeinanästhesie ist somit etabliert. Bereits vor der Zulassung von Sedaconda wurde Isofluran im <i>Off-Label-Use</i> für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie eingesetzt und hierfür in den relevanten Leitlinien empfohlen (6-9). Isofluran besitzt als inhalativ verabreichter Wirkstoff wesentliche Vorteile gegenüber intravenös verabreichten Sedativa.	Die allgemeinen Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese liegen insbesondere in einem schnellen Wirkungseintritt, einem raschen Erwachen nach Reduktion der Dosierung und einer daraus resultierenden guten Steuerbarkeit der Sedierungstiefe. Mit Sedaconda ist Isofluran jetzt für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie zugelassen. Grundlage der Zulassung ist die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) SED001, eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativ verabreichtem Isofluran mit intravenös verabreichtem Propofol verglichen wird. SED001 ist nach Kenntnis von Sedana Medical die größte RCT, die zur inhalativen Sedierung mit Isofluran jemals durchgeführt wurde (10). Der primäre Endpunkt war der prozentuale Anteil der Zeit, für die mit Isofluran verglichen mit Propofol eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde, beurteilt entsprechend dem <i>Richmond Agitation Sedation Scale</i> (RASS)-Status (Zeitanteil im RASS-Zielintervall). Zusätzlich wurden eine Reihe weiterer patientenrelevanter Endpunkte untersucht, wie z. B. die Zeit bis zum Erwachen, die Beatmung (Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung), Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation (ITS) und Delir. Die Studie fand vornehmlich in Deutschland statt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext unmittelbar ab.	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die RCT SED001 ist die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin. Propofol stellt im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Eine Einkomparatorstudie kann in einem solchen Fall als geeignete Abbildung der zVT herangezogen werden. Damit sieht Sedana Medical die Studie SED001 als für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) relevant an. Deren Ergebnissicherheit wird aufgrund der hohen Aussagekraft der Nachweise als Hinweis eingeschätzt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie SED001 zeigen im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt „Zeit bis zum Erwachen“ zum Zeitpunkt 24 Stunden einen numerischen, obgleich nicht signifikanten Vorteil und zum Zeitpunkt 48 Stunden einen bedeutenden, statistisch signifikanten Vorteil von Isofluran gegenüber Propofol als relevante Abbildung der zVT. Daraus lässt sich zusammengefasst ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten, da der Vorteil nicht zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant war. Die Verstärkung des Vorteils von Isofluran über die Zeit könnte darauf zurückzuführen sein, dass intravenös verabreichte Sedativa wie Propofol zu pharmakodynamischen und/oder pharmakokinetischen Veränderungen im Rahmen der kritischen Erkrankung und dadurch zu verlängerten	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufwachzeiten führen können (11, 12). Isofluran wird im Gegensatz zu intravenös verabreichten Sedativa wie Propofol im Wesentlichen über die Lunge eliminiert und kaum verstoffwechselt, sodass das Risiko pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Veränderungen mit Isofluran minimiert wird (2, 13). Der Vorteil von Isofluran im Endpunkt Zeit bis zum Erwachen ist klinisch bedeutsam und unmittelbar patientenrelevant, da ein rasches Erwachen ein schnelles Wiedererlangen des vollständigen Bewusstseins und der Interaktionsfähigkeit des Patienten mit seiner Umgebung bedeutet und dadurch eine aktive Teilnahme am Gesundungsprozess (z. B. aktive Mobilisation, Kostaufbau, Sekretmobilisierung) wieder möglich wird (6). In allen anderen Endpunkten zeigten sich keine relevanten und statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isofluran und Propofol. Damit steht dem signifikanten, bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil von Isofluran in der Zeit bis zum Aufwachen kein relevanter Nachteil entgegen, auch nicht bei den unerwünschten Ereignissen. Dies bestätigt das günstige Sicherheitsprofil von inhalativem Isofluran, das aus der langjährigen Anwendung zur Allgemeinanästhesie und auch aus dem bisherigen <i>Off-Label-Use</i> für die Sedierung bei mechanisch beatmeten Patienten im intensivmedizinischen Bereich gut dokumentiert und bekannt ist (14-18).	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammengenommen zeigen die Daten der Zulassungsstudie SED001 mit einer kürzeren Zeit bis zum Erwachen einen bedeutsamen, signifikanten Vorteil zugunsten von Isofluran (Sedaconda) gegenüber Propofol, das im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Diesem Vorteil steht kein Nachteil entgegen, auch nicht bei den unerwünschten Ereignissen. Somit wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht. Sedana Medical möchte nachfolgend zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung nehmen: I. Studiendauer 36 II. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) 44 III. Endpunkt Zeit bis zum Erwachen 50	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite - 5 -	A. Studiendauer Anmerkung: Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 5 Folgendes aus: <i>Aus den Daten des pU geht hervor, dass für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch nach dem Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation (48 Stunden $\pm$ 6 Stunden) weiterhin eine Indikation für eine Sedierung vorlag. Damit ist für diese Patientinnen und Patienten nur ein Teil des Sedierungszeitraums abgebildet, wodurch Aussagen zum Zusatznutzen für den Vergleich von Isofluran gegenüber Propofol als Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht möglich sind. Hinzu kommt, dass es keine inhaltlichen Gründe gibt, warum insbesondere im Isofluran-Arm bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ein Wechsel des Sedativums erfolgte. Für die Nutzenbewertung wären Daten notwendig, die den Einsatz der Studienmedikation über die gesamte Sedierungsdauer bis zur</i>	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Extubation einschließlich ausreichend langer Nachbeobachtung patientenrelevanter Endpunkte (z. B. Fragebogen zu Erinnerungen an den Aufenthalt auf der Intensivstation oder an die Sedierung) umfassen. Die Studie SED001 ist für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet.</i> <u>Position Sedana Medical</u> Eine Studiendauer von 48 Stunden ist ausreichend für die Nutzenbewertung von Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet. Sedaconda ist in Deutschland seit dem 24.09.2021 zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie durch das BfArM zugelassen (2). Der Wirkstoff Isofluran unterliegt der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da es sich bei Sedaconda um das erste zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Isofluran im Anwendungsgebiet der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie handelt und ein neuer Unterlagenschutz besteht.	Die Patientinnen und Patienten der Studie SED001 wurden maximal 48 Stunden ($\pm$ 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

Unter anderen Handelsnamen ist der Wirkstoff Isofluran in Deutschland bereits seit Jahrzehnten zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose zugelassen (3-5). Der Einsatz von Isofluran in der Allgemeinanästhesie ist somit etabliert. Bereits vor der Zulassung von Sedaconda wurde Isofluran im <i>Off-Label-Use</i> für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie eingesetzt und hierfür in den relevanten Leitlinien empfohlen (6-9). Grundlage der Zulassung von Isofluran (Sedaconda) ist die RCT SED001, eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativ verabreichtem Isofluran mit intravenös verabreichtem Propofol verglichen wird. SED001 ist nach Kenntnis von Sedana Medical die größte RCT, die zur inhalativen Sedierung mit Isofluran jemals durchgeführt wurde (10). Die Studie fand vornehmlich in Deutschland statt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext unmittelbar ab. Das BfArM hat die Studiendauer von 48 ± 6 Stunden als ausreichendes Zeitfenster für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Isofluran anerkannt und auf dieser Basis die Zulassung erteilt. Die Studie SED001 wurde entsprechend der Empfehlung durch das BfArM so designt, dass eine adäquate Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Isofluran gegenüber Propofol im vorliegenden Anwendungsgebiet mit ausreichender statistischer Power möglich ist, insbesondere	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
---	--

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bezüglich des primären Endpunkts (Zeitanteil im RASS-Zielintervall). Hierfür wurden 301 Patienten in die Studie eingeschlossen. Im Einklang mit den relevanten Leitlinien wurde die Notwendigkeit für eine Sedierung regelmäßig überprüft (täglicher Aufwachtest), die Sedierung wurde nicht länger als nötig aufrechterhalten. Die Rekrutierung von Studienteilnehmern und die Durchführung einer klinischen Studie an kritisch kranken, invasiv/mechanisch Patienten während der Intensivtherapie stellt eine große Herausforderung dar. Für die Rekrutierung der Teilnehmerzahl von 301 Patienten in SED001 mussten 2.788 Patienten gescreent werden (10). Wäre die Studiendauer noch länger als 48 ± 6 Stunden geplant worden, wäre die Rekrutierung entsprechend schwieriger gewesen; das Patientenkollektiv wäre zudem unter Berücksichtigung von Ausschlussfaktoren wie z. B. Reoperation, Tracheotomien mit anschließendem Weaningmanagement und Nierenersatzverfahren stark eingeschränkt gewesen.	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

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gegen eine längere geplante Studiendauer sprechen auch medizinisch-pharmakologische Gründe: Es ist belegt, dass der inhalative Wirkstoff Isofluran zu 95 % abgeatmet und zu lediglich 0,2 % verstoffwechselt wird und ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist (2, 10). Im Gegensatz dazu steht, dass intravenös verabreichte Sedativa wie Propofol zu pharmakodynamischen und/oder pharmakokinetischen Veränderungen im Rahmen der kritischen Erkrankung (höhere Verteilungsvolumina, veränderte Proteinbindung und verlängerte kontext-sensitive und Eliminations-Halbwertszeit) und dadurch zu verlängerten Aufwachzeiten führen können (11, 12). Vor diesem Hintergrund und entsprechend der Einschätzung des BfArM erachtet Sedana Medical die Studiendauer von SED001 von 48 ± 6 Stunden als ausreichend, geeignet und adäquat für die Nutzenbewertung von Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet.	gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Die Post-hoc-Analyse bestätigt günstige Langzeiteffekte Es gibt keine Anhaltspunkte, dass eine längere Sedierung mit Isofluran ein erhöhtes Risiko darstellt. Die Notwendigkeit der Anwendung über 48 h hinaus sollte gemäß Fachinformation regelmäßig überprüft werden (2); dies ist im Einklang mit der Leitlinienempfehlung, einen Patienten nicht länger als notwendig zu sedieren. Es bestehen bei der Anwendung von Isofluran keine gesonderten Maßnahmen zur Risikominimierung außer die Routine-Pharmakovigilanz. Um detailliertere Aussagen zur Langzeit-Wirksamkeit von Isofluran im Vergleich zu Propofol auch über 48 h hinaus zu treffen, wurde eine Post-hoc-Analyse der Studie SED001 durchgeführt (19). Basis dieser Analyse waren denjenigen Patienten aus SED001, die kontinuierlich mit dem Sedativum gemäß randomisierter Gruppenzuteilung behandelt wurden, auch über 48 Stunden hinaus. Die in die Post-hoc-Analyse eingeschlossenen Patienten haben nach Beginn der Studienmedikation keinen Sedativawechsel erfahren und wurden über bis zu 30 Tage nachverfolgt. Damit kommt die Analyse dem Einwand des IQWiG entgegen: Das IQWiG weist in der Nutzenbewertung darauf hin, dass nach dem Studienzeitraum von 48 ± 6 Stunden nicht alle Patienten, für die weiterhin die Notwendigkeit einer Sedierung bestand, kontinuierlich mit dem Sedativum gemäß Randomisierung sediert wurden. In der Post-hoc-Analyse wurden diese Patienten nicht	
--	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	berücksichtigt, sodass hier die Sedierung mit Isofluran vs. Propofol über bis zu 30 Tage verglichen wird. Tabelle 1: Demographische und klinische Baseline-Charakteristika der Patienten, die in die Post-hoc-Analyse eingeschlossen wurden. <table><tr><th></th><th>Isofluran (n = 69)</th><th>Propofol (n = 109)</th><th>p-Wert</th></tr><tr><td>Alter, MW (SD) in Jahren</td><td>66 (11,8)</td><td>66 (13,15)</td><td>0,885</td></tr><tr><td>Frauen, n (%)</td><td>17 (24,6)</td><td>38 (34,9)</td><td>0,150</td></tr><tr><td>Body-Mass-Index, MW (SD) in kg/m²</td><td>27,5 (6,1)</td><td>27,7 (7,2)</td><td>0,958</td></tr><tr><td>Aufnahme als Notfall, n (%)</td><td>39 (56,5)</td><td>71 (65,1)</td><td>0,299</td></tr><tr><td>Infektion bei Aufnahme, n (%)</td><td>33 (47,8)</td><td>57 (52,3)</td><td>0,480</td></tr><tr><td>SAPS II Score, MW (SD)</td><td>40,1 (17,3)</td><td>44,3 (18,3)</td><td>0,191</td></tr><tr><td>Zeit an der Beatmungsmaschine zum Start der Studiensedierung in Stunden, MW (SD)</td><td>16,2 (13,6)</td><td>19,7 (16,6)</td><td>0,144</td></tr><tr><td>SOFA-Score, MW (SD) 48 Stunden nach Randomisierung*</td><td>7,5 (4,3)</td><td>8,1 (3,7)</td><td>0,378</td></tr></table> Abkürzungen: MW = Mittelwert, SAPS = Simplified Acute Physiology Score, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, SD = Standardabweichung (Standard Deviation) *Zeitpunkt, zu dem die Fortführung der Sedierung durch den lokalen Haupt-Prüfarzt angeordnet wurde.		Isofluran (n = 69)	Propofol (n = 109)	p-Wert	Alter, MW (SD) in Jahren	66 (11,8)	66 (13,15)	0,885	Frauen, n (%)	17 (24,6)	38 (34,9)	0,150	Body-Mass-Index, MW (SD) in kg/m ²	27,5 (6,1)	27,7 (7,2)	0,958	Aufnahme als Notfall, n (%)	39 (56,5)	71 (65,1)	0,299	Infektion bei Aufnahme, n (%)	33 (47,8)	57 (52,3)	0,480	SAPS II Score, MW (SD)	40,1 (17,3)	44,3 (18,3)	0,191	Zeit an der Beatmungsmaschine zum Start der Studiensedierung in Stunden, MW (SD)	16,2 (13,6)	19,7 (16,6)	0,144	SOFA-Score, MW (SD) 48 Stunden nach Randomisierung*	7,5 (4,3)	8,1 (3,7)	0,378	
	Isofluran (n = 69)	Propofol (n = 109)	p-Wert																																			
Alter, MW (SD) in Jahren	66 (11,8)	66 (13,15)	0,885																																			
Frauen, n (%)	17 (24,6)	38 (34,9)	0,150																																			
Body-Mass-Index, MW (SD) in kg/m ²	27,5 (6,1)	27,7 (7,2)	0,958																																			
Aufnahme als Notfall, n (%)	39 (56,5)	71 (65,1)	0,299																																			
Infektion bei Aufnahme, n (%)	33 (47,8)	57 (52,3)	0,480																																			
SAPS II Score, MW (SD)	40,1 (17,3)	44,3 (18,3)	0,191																																			
Zeit an der Beatmungsmaschine zum Start der Studiensedierung in Stunden, MW (SD)	16,2 (13,6)	19,7 (16,6)	0,144																																			
SOFA-Score, MW (SD) 48 Stunden nach Randomisierung*	7,5 (4,3)	8,1 (3,7)	0,378																																			

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In die Analyse gingen 69 Patienten mit Isofluran und 109 Patienten mit Propofol ein. Die Baseline-Charakteristika sind vergleichbar (Tabelle 1). Im Ergebnis der Post-hoc-Analyse zeigt sich ein deutlicher, signifikanter Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt „Aufenthalt auf der ITS“, operationalisiert als Anteil Tage ohne ITS in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (<i>ICU-free days</i>), zugunsten von Isofluran (15,9 Tage vs. 11,6 Tage, $p = 0,008$). Beim patientenrelevanten Endpunkt „Beatmung“ (beatmungsfreie Tage in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, <i>ventilator-free days</i>), zeigt sich in der Post-hoc-Analyse ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran (18,6 Tage vs. 16,6 Tage, $p = 0,231$). Mehrere Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Resultate (19). Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse ergänzen die im Dossier dargestellten Daten und deuten darauf hin, dass die Anwendung der inhalativen Sedierung mit Isofluran im Vergleich zur	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	intravenösen Sedierung mit Propofol mit einer Reduktion der Anzahl Tage auf der Intensivtherapiestation assoziiert ist. Dies untermauert den patientenrelevanten Nutzen von Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vorgeschlagene Änderung: Sedana bittet um Berücksichtigung der Evidenz aus der RCT SED001 zur Herleitung des Zusatznutzens aufgrund geeigneten Studiendesigns und geeigneter Studiendurchführung.	
Seite - 3 -/ - 4 -	B. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Anmerkung: Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 3 bis 5 Folgendes aus: <i>Aus den vom pU genannten Quellen und der Fachinformation von Propofol geht hervor, dass Propofol für eine geplante Sedierungsdauer von maximal 7 Tagen bevorzugt erwogen werden</i>	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>soll. Für längere Sedierungen kann beispielsweise Midazolam eingesetzt werden. Gemäß Leitlinie wird der Einsatz von Midazolam als kontinuierliche Infusion entgegen der Argumentation des pU nicht grundsätzlich, sondern explizit nur bei tiefen Sedierungen aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und der Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten nicht mehr empfohlen. Midazolam kann allerdings im Rahmen eines multimodalen Ansatzes in Bolusgaben oder bei bestimmten Patientengruppen (z. B. Patientinnen und Patienten mit Alkoholabhängigkeit oder schweren Verletzungen) eingesetzt werden. Isofluran ist zudem für alle Zielsedierungstiefen und damit auch für leichte Sedierungen zugelassen, sodass auch Dexmedetomidin für Patientinnen und Patienten mit verschriebener leichter Sedierung als Vergleichstherapie infrage kommen kann.</i> <i>[...]</i> <i>Auf Basis der vorliegenden Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie SED001 ist davon</i>	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite - 5 -	<i>auszugehen, dass Propofol für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Therapie nach ärztlicher Maßgabe dargestellt hat. Auf Basis der Studie SED001 wären daher Aussagen zu Patientinnen und Patienten möglich, für die Propofol eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Die Studie ist allerdings nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.</i> <u>Position Sedana Medical</u> Der G-BA hat für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie für Isofluran die folgende zVT bestimmt: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin.	Die Anmerkungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zur Kenntnis genommen. Da die Studie SED001 aus den oben genannten Gründen jedoch als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft wird, wird auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Studie nicht näher eingegangen.

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von Sedana Medical ist Propofol im Regelfall die Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dies geht sowohl aus den maßgeblichen Leitlinien als auch aus Standardarbeitsanweisungen (SOPs) einer Vielzahl deutscher Kliniken hervor. Gemäß der für den Bereich der Sedierung auf der Intensivtherapiestation (ITS) maßgeblichen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2020) soll Propofol bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer von bis zu sieben Tagen bevorzugt erwogen werden (6). Die Sedierungspraxis auf deutschen ITS wird durch SOPs reguliert, Propofol ist demnach typischerweise die erste Option zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie in deutschen Kliniken (20-38). Somit ist <i>Propofol</i> im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie.	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die kontinuierliche Gabe von <i>Midazolam</i> zur tiefen Sedierung wird gemäß DAS-Leitlinie 2020 explizit nicht mehr empfohlen, weil ohne strenges Monitoring die Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten besteht. Die tiefe Sedierung mit Midazolam ist, wie vom IQWiG ausgeführt, besonderen Fällen (Sedierungsdauer > 7 Tage, bestimmten Patienten, z. B. Alkoholabhängigkeit oder schwere Verletzungen) vorbehalten. Demnach ist Midazolam nicht regelhaft die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet. <i>Dexmedetomidin</i> hat in diesem Kontext aufgrund der geringen Sedierungstiefe einen nachgeordneten Stellenwert und wird primär zur vegetativen Dämpfung und Stressreduktion empfohlen (6). Wie auch vom IQWiG dargestellt, kommt Dexmedetomidin nur für leichte Sedierungstiefen infrage. Somit ist auch Dexmedetomidin nicht regelhaft die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet. Isofluran ist gemäß Zulassung von Sedaconda über das gesamte Sedierungsspektrum (RASS –1 bis –4) einsetzbar (2). Von den intravenös zu	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verabreichenden Sedativa gilt dies nur für Propofol, das auch aus diesem Grund ein adäquater Komparator in einer RCT ist. Zusammengefasst erachtet Sedana Medical Propofol im Regelfall als die Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Studie SED001 ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin) nachzuweisen. Das IQWiG bestätigt, dass für die Patienten in SED001 Propofol die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, somit liegen für diejenigen Patienten, für die Propofol die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, bewertbare Daten vor. Da demgegenüber der Einsatz von Midazolam und Dexmedetomidin nur in Spezialfällen die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, wird der Zusatznutzen auf Basis der Studie SED001 für die gesamte Zielpopulation von Isofluran (Sedaconda) beansprucht.	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite - 11 -/ - 12 -	Vorgeschlagene Änderung: Sedana bittet um Berücksichtigung der Evidenz aus der RCT SED001 zur Herleitung des Zusatznutzens aufgrund geeigneten Studiendesigns und geeigneter Studiendurchführung. C. Endpunkt Zeit bis zum Erwachen Anmerkung: Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 11/12 Folgendes aus: <i>Unabhängig von der Nichteignung der Studie SED001 für die vorliegende Nutzenbewertung zeigt sich lediglich im Endpunkt Erwachen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Endpunkt ist definiert als Zeit vom Stopp der kontinuierlichen Sedierung bis zum Zeitpunkt des Erreichens von RASS ≥ 0 während eines Aufwachtests. Es zeigt sich nur für den zweiten Aufwachtest (nach</i>	Die Anmerkungen zum Endpunkt Zeit bis zum Erwachen werden zur Kenntnis genommen. Da die Studie SED001 aus den oben genannten Gründen jedoch als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft wird, wird auf den Endpunkt jedoch nicht näher eingegangen.

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>48 Stunden) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In die Analyse gehen jedoch weniger als die Hälfte der randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Dies ist jedoch nicht dadurch zu erklären, dass bis zu diesem Zeitpunkt bereits viele Patientinnen und Patienten extubiert wurden. Zudem bildet die vom pU vorgelegte Auswertung über die Dauer des Aufwachens lediglich die Steuerbarkeit der Sedierung ab und es ist unklar, inwieweit eine lange oder kurze Aufwachdauer einen patientenrelevanten Nutzen abbildet.</i> <u>Position Sedana Medical</u> Zur Darstellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet von Sedaconda werden die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2020, (6)) für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie herangezogen. Diese Leitlinie wurde federführend von der Deutschen Gesellschaft für	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) unter Einbeziehung einer Reihe weiterer Fachgesellschaften erstellt. Der Leitsatz der DAS-Leitlinie 2020 lautet: „Intensivstationäre Patientinnen und Patienten sollen wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an der eigenen Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können.“ (6) Ein rasches Aufwachen bedeutet ein rasches Wiedererlangen des vollständigen Bewusstseins und der Interaktionsfähigkeit des Patienten mit seiner Umgebung. Eine frühe neurologische Beurteilbarkeit ist entscheidend für den weiteren Gesundungsprozess und/oder Therapieentscheidungen. Sie lässt zeitnah Rückschlüsse auf zerebrale Veränderungen wie Delir, Psychose oder Folgen einer Hypoxie zu. Die aktive Teilnahme an der Intensivtherapie beugt daneben Komplikationen wie verlängerten Beatmungszeiten, Muskelabbau und Barotrauma vor	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(7). Darüber hinaus kann eine verlängerte Aufwachzeit auf pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Schwierigkeiten mit dem eingesetzten Sedativum, wie z.B. auf eine Wirkstoffakkumulation, hinweisen (11). Aus all diesen Gründen steht für Sedana Medical außer Frage, dass die Zeit bis zum Erwachen bei einem Sedierungsstopp eine unmittelbare Patientenrelevanz besitzt. In der Studie SED001 wurden zu allen Zeitpunkten jeweils alle Patienten in die Analyse einbezogen, für die der Endpunkt bewertbar ist. Es wurden alle Patienten in die Analyse aufgenommen, die zu diesem Zeitpunkt sediert waren und die dem Aufwachtest unterzogen werden konnten, ohne dass die Gefahr einer kritischen Verschlechterung des Gesundheitszustandes bestand, etwa bezüglich Oxygenierung, kardiovaskulärer Instabilität oder intrakraniell Druck. Dies entspricht dem präspezifizierten Vorgehen in SED001. Die Patienten in SED001	

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden lediglich so lange wie nötig sediert, also nicht notwendigerweise für eine Dauer von 48 Stunden. Zum Zeitpunkt 48 h zeigte sich ein bedeutsamer, signifikanter Vorteil von Isofluran (Sedaconda) gegenüber der intravenösen Standardtherapie Propofol im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen (Hazard-Ratio: 2,08; 95%-Konfidenzintervall: [1,34; 3,23], p = 0,0011), zum Zeitpunkt 24 h ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran. Vor diesem Hintergrund beansprucht Sedana Medical einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Sedaconda im vorliegenden Anwendungsgebiet.	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

Stellungnehmer: Sedana Medical Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Sedana bittet um Berücksichtigung der Evidenz dieses Endpunktes aus der RCT SED001 als patientenrelevant zur Herleitung des Zusatznutzens.	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.

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isofluran (Sedierung bei mechanischer Beatmung) –. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (2022). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/787/#nutzenbewertung>. Zugriffsdatum: 02.05.2022.
2. Sedana Medical AB. Fachinformation Sedaconda, Stand September 2021. 2021.
3. Piramal Critical Care Deutschland GmbH. Fachinformation Isofluran-Piramal 100% Inhalationsdampf, flüssig, Stand Dezember 2020 (2020). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023463>. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
4. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Isofluran Baxter, Stand Dezember 2018 (2018). Verfügbar unter: https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-11/isofluran_baxter_fs.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Forene, Stand Januar 2019 (2019). Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amgui-off/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=2102594>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
6. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) (2021). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
7. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). 2015.
8. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2010). 2010.
9. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, et al. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin - Kurzversion. Anästhesiologie & Intensivmedizin. 2005;46:S1-20.
10. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2021;DOI: 10.1016/S2213-600(21)00323-4.
11. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. Intensive Care Medicine. 2011;37(6):933-41.
12. Tse AHW, Ling L, Lee A, Joynt GM. Altered Pharmacokinetics in Prolonged Infusions of Sedatives and Analgesics Among Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review. Clinical therapeutics. 2018;40(9):1598-615.e2.
13. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. Renal Effects and Metabolism of Isoflurane in Man. Anesthesiology. 1974;40(6):536-42.
14. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. Critical care clinics. 1995;11(4):887-902.

15. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1992;47(9):768-74.
16. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Medicine*. 1992;18(7):415-21.
17. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2005;19(3):523-38.
18. Sackey PV, Martling C-R, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Critical Care Medicine*. 2004;32(11):2241-6.
19. Bracht H, Meiser A, Wallenborn J, Knafelj R, Sackey P, Nilsson J, et al. ICU-free and ventilator-free days with Isoflurane or Propofol as a primary sedative – a post hoc analysis of the Sedaconda study. Konferenzposter, 41st International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine (ISICEM), Brüssel, 22.–25. März 2022 (2022). Verfügbar unter: https://posters.isicem.org/category/C13_0/posters/P196. Zugriffsdatum: 11.05.2022.
20. Helios Klinikum Erfurt. SOP Analgosedierung (2019). Verfügbar unter: <https://www.helios-gesundheit.de/kliniken/erfurt/unser-angebot/unsere-fachbereiche/anaesthesie/fortbildung-lehre-forschung-sops/sops-der-kans/analgosedierung/>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
21. Kliniken Nordoberpfalz AG. Verfahrensanweisung Analgosedierung beim intubierten Patienten. 2019.
22. Universitätsklinikum Regensburg. Analgosedierung beim intubierten Patienten (2009). Verfügbar unter: <https://www.ukr.de/imperia/md/content/kliniken-institute/innere-medizin-i/sops/intensiv-undnotfallmedizin/nt-anal.pdf>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
23. Universitätsmedizin Mainz. SOP Intensivmedizinische Therapie bei SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19 Erkrankung (2020). Verfügbar unter: <https://www.dgai.de/alle-docman-dokumente/aktuelles/1303-sop-intensivtherapie-bei-sars-cov-2-und-covid-19-version-1-4/file.html>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
24. Elisabeth Krankenhaus Dorsten. SOP Inhalative Sedierung. 2019.
25. SLK-Kliniken Heilbronn GmbH. SOP Analgesie und Sedierung. 2018.
26. SLK-Kliniken. Zentrum für AINS, Klinikum am Gesundbrunnen. Verfahrensanweisung Analgosedation. 2021.
27. Flensburger Kliniken. Flensburger Leitlinien für die Anästhesie. 2018.
28. Schwarzwald-Baar Klinikum. Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin. SOP Sedierung auf ICU. 2020.
29. EvK Castrop-Rauxel. SOP Analgosedierung auf der Intensivstation 2018.
30. Christophorus Kliniken Coesfeld Dülmen Nottuln. Verfahrensanweisung Analgosedierungsmanagement beim Erwachsenen. 2020.
31. BG Klinikum Duisburg. Standard Analgosedierung auf der Intensivstation. 2018.
32. Stiftung Hospital Zum Heiligen Geist. Verfahrensanweisung Sedierung, Delir, Schmerz, Agitation. 2021.

33. Klinikum Memmingen. SOP Analgesie, Sedierung und Delirmanagement. 2020.
34. Universitätsklinikum des Saarlands. Arbeitsanweisung Analgesie, Sedierung und Delirtherapie. 2019.
35. Universitätsklinikum Düsseldorf. Verfahrensanweisung Sedierung, Analgesie und Delirmanagement. 2019.
36. Vivantes Klinikum Spandau. SOP Alalgosedierung. 2021.
37. Klinikum Westmünsterland. Verfahrensanweisung Alalgosedierung. 2017.
38. St Marienkrankenhaus Ludwigshafen. Alalgosedierung Operative Intensivstation. 2019.

5.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2022
Stellungnahme zu	Isofluran (Sedaconda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2022 eine Nutzenbewertung zu Isofluran (Sedaconda) von Sedana Medical AB veröffentlicht. Isofluran ist zugelassen zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die direkt vergleichende Studie zu Propofol wurde vom IQWiG nicht herangezogen, da die darin vorgenommene Beschränkung der maximalen Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (48 Stunden $\pm$ 6 Stunden) nicht adäquat für einen Vergleich gewesen sei. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen quantifizierbaren Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Isofluran

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juni 2022

von 10.00 Uhr bis 10.31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sedana Medical Germany GmbH**:

Herr vom Dorp

Frau PD Dr. Röhm

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Thaa

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich darf sie zur heutigen Anhörung des Arzneimittelausschusses herzlich begrüßen. Zunächst möchte ich mich Ihnen vorstellen: Ich heiße Christian Zahn, bin unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Herr Prof. Hecken kann an dieser Sitzung leider nicht teilnehmen, sodass ich diese leite. Es geht heute um den Wirkstoff Isofluran zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten. Die Anhörung bezieht sich auf die Stellungnahme des IQWiG vom 28. April 2022.

Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht: der pharmazeutische Unternehmer Sedana Medical Germany und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, sind wir gehalten, ein Wortprotokoll zu führen, sodass wir gezwungen sind, formell die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Herr vom Dorp, Frau Privatdozentin Dr. Röhm, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Thaa anwesend sein sowie Herr Bussilliat vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen?

Herr vom Dorp (Sedana Medical): Das werde ich machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr vom Dorp, Sie haben das Wort.

Herr vom Dorp (Sedana Medical): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Guten Morgen! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einigen einleitenden Worten. Wir möchten heute über die Nutzenbewertung von Isofluran mit dem Handelsnamen Sedaconda diskutieren. Bevor ich auf die Nutzenbewertung und die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte eingehe, möchte ich Ihnen die Delegation von Sedana Medical vorstellen. Das ist, wie bereits bekannt, Frau Privatdozentin Dr. Kerstin Röhm. Sie ist Oberärztin, Anästhesistin und Intensivmedizinerin und medizinische Beraterin für Sedana Medical. Sie steht Ihnen für medizinische Fragen zur Verfügung. Herr Dr. Carsten Schwenke ist vor allem für statistische und methodische Fragen zuständig. Herr Dr. Bastian Thaa wird vornehmlich auf Ihre Fragen zum Nutzendossier eingehen, und mein Name ist Robert vom Dorp. Ich bin Geschäftsführer der Sedana Medical Germany GmbH, der deutschen Niederlassung der Sedana Medical AG mit Sitz in Schweden.

Sedana Medical hat die Mission, die Versorgung kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation mittels besserer Sedierung zu bereichern. Viele auf einer Intensivstation behandelte Erkrankungen bzw. Situationen bedürfen einer invasiven mechanischen Beatmung als lebensrettende Maßnahme. Das gilt insbesondere bei einer akuten respiratorischen Insuffizienz, und ein Großteil dieser mechanisch beatmeten Patienten benötigt während der Intensivtherapie eine Sedierung, also eine Dämpfung des ZNS, des zentralen Nervensystems.

Eine Sedierung hilft zunächst einmal, dass der Patient den Endotrachealtubus toleriert und dazu bei der Behandlung von Oxygenierungs- und Ventilationsstörungen und um eine adäquate Synchronisierung mit dem Beatmungsgerät zu erreichen. Die Sedierung kann auch helfen, respiratorische kardiovaskuläre Komplikationen oder autonomen Stress und Angst des Patienten zu vermeiden. Am Ende geht es immer darum, die Patientensicherheit zu gewährleisten und den Patientenkomfort sicherzustellen.

Sofern eine Sedierung notwendig ist, sind die Ansprüche von Anwendern healthcare professionals, dass das Sedativum schnell wirkt und die Sedierungstiefe gut steuerbar ist. Das bedeutet konkret, dass es eine schnelle anflutende und abflutende Wirkung hat und der

Patient schnell erweckbar ist. Gerade eine inhalative Sedierung mit Isofluran kann diesen therapeutischen Bedarf und Anspruch decken. Zur Sedierung der bereits erwähnten Patientenklientel waren bisher Substanzen zugelassen, die intravenös verabreicht werden. Dazu gehört Propofol, das für alle Sedierungstiefen infrage kommt und in Deutschland somit der Regelfall in diesem Anwendungsgebiet ist. Das geht sowohl aus den relevanten Leitlinien hervor – das sind die sogenannten DAS-Leitlinien Analgesie, Sedierung und Delirmanagement – sowie aus den Standardarbeitsanweisungen SOP, standard operation procedures, der deutschen Kliniken.

Daneben gibt es eine Reihe weiterer Substanzen, die zur Sedierung eingesetzt werden können. Das sind zum Beispiel Midazolam, das allerdings für eine tiefe Sedierung nicht mehr empfohlen wird, oder auch Dexmedetomidin, das aber nicht für alle Sedierungstiefen zugelassen ist. Diese Substanzen kommen in Spezialfällen zum Einsatz.

Eine Alternative zur intravenösen Sedierung ist die inhalative Sedierung mit einem volatilen Anästhetikum wie Isofluran. Bisher gab es dafür noch keine Zulassung. Die Anwendung von Isofluran im Off-Label-Use wird trotzdem schon seit vielen Jahren in den Leitlinien empfohlen und auch in der Praxis so umgesetzt und durchgeführt. Die inhalative Sedierung mit Isofluran hat gegenüber einer intravenösen Sedierung den Vorteil, dass die Substanz quasi kaum verstoffwechselt und dadurch rasch eliminiert wird. Das Narkosegas Isofluran wird vom Patienten einfach wieder abgeatmet. Das ist alles unabhängig von der Nieren- oder Leberfunktion des Patienten.

Damit ist das Nebenwirkungsprofil gerade bei eingeschränkter Organfunktion sehr günstig. Die inhalative Sedierung mit Isofluran hat einen schnellen Wirkeintritt, eine gute Steuerbarkeit der Sedierungstiefe und ermöglicht nach Reduktion der Dosierung ein rasches Erwachen des Patienten. Das spiegelt die zuvor erwähnten Ansprüche an ein modernes Sedativum wider. Diese Vorteile sind lange bekannt. Isofluran wurde daher bislang im Off-Label-Use auch so eingesetzt.

Sedana Medical hat jetzt ein klinisches Entwicklungsprogramm durchgeführt, damit der in der Anästhesie altbekannte und bewährte Wirkstoff Isofluran auch im Anwendungsgebiet der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie eine Zulassung erhält. Diese Zulassung für Isofluran mit dem Handelsnamen Sedaconda wurde in Deutschland im September 2021 vom BfArM erteilt. Diese Zulassung und die Markteinführung von Sedaconda sind der Grund dafür, dass Isofluran der frühen Nutzenbewertung unterliegt, über die wir heute sprechen.

Um die Zulassung von Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erreichen, hat Sedana Medical die Studie SED001 durchgeführt, und zwar vornehmlich in Deutschland, und die Studie bildet somit den deutschen Versorgungskontext unmittelbar ab. SED001 ist eine multizentrische randomisierte kontrollierte offene Studie der Phase III bei mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten während der Intensivtherapie, also ein besonders herausforderndes Setting für eine klinische Studie.

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und die Sicherheit einer inhalativen Sedierung mit Isofluran im Vergleich zu einer intravenösen Sedierung mit Propofol. Propofol ist im Regelfall die Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die intravenöse Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Damit bildet der Vergleichsarm der Studie SED001 die zweckmäßige Vergleichstherapie ab; denn in solchen Fällen kann eine Ein-Komparator-Studie als geeignete Umsetzung der zVT herangezogen werden. Die Studie SED001 ist somit aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung relevant und stellt die bestverfügbare Evidenz für Isofluran dar.

In der Studie wurden 301 Patienten eingeschlossen. Damit ist SED001 unseres Wissens die größte jemals im Anwendungsgebiet der inhalativen Sedierung durchgeführte RCT. Die Studienmedikation wurde für einen Zeitraum von 48 plus/minus 6 Stunden verabreicht.

Diese erachten wir als ausreichend für eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Isofluran. Das BfArM hat dies ebenso gesehen.

Die Indikation zur Sedierung bei mechanisch beatmeten Patienten sollte gemäß Leitlinien täglich erneut überprüft und gestellt werden, und eine Sedierung sollte nur so kurz wie nötig eingesetzt werden. In SED001 zeichnet sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Isofluran gegenüber Propofol, dem Therapiestandard in Deutschland im Endpunkt Zeit bis zum Erwachen, ab. Dieser Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant; denn der Endpunkt spiegelt das rasche Wiedererlangen des vollständigen Bewusstseins wider. In allen anderen Endpunkten zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen Isofluran und Propofol. Damit steht dem signifikant bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil von Isofluran in der Zeit bis zum Erwachen kein Nachteil entgegen, auch nicht bei den unerwünschten Ereignissen. Dies bestätigt das günstige Sicherheitsprofil von inhalativem Isofluran, das aus der ... (akustisch unverständlich – Tonstörung) langjährigen Nutzung im Off-Label-Use für mechanisch beatmete Patienten während der Intensivtherapie gut dokumentiert und bekannt ist.

In der Gesamtschau beanspruchen wir einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und die Gelegenheit, den Zusatznutzen von Isofluran auf der Basis der vorgelegten Daten mit Ihnen zu diskutieren. Wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie herzlichen Dank, Herr vom Dorp. – Ich habe eine Frage an Sie. Warum wurde die Behandlung mit der Studienmedikation in der Studie SED001 auf 48 Stunden begrenzt, obgleich für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch nach dem Behandlungszeitraum weiterhin eine Indikation für eine Sedierung vorlag? Darüber hinaus wurde mindestens für einen Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten auf die lokale Standardtherapie umgestellt. Könnten Sie das vielleicht vertiefend begründen, weil das für das IQWiG ein wesentliches Argument für seine Bewertung war? – Bitte schön, Frau Dr. Röhm.

Frau PD Dr. Röhm (Sedana Medical): Sie sprechen primär die 48 Stunden des Beobachtungszeitraumes in der SED001-Studie an. Es war so, dass diese Studie in Rücksprache zusammen mit dem BfArM angelegt war. Man wollte im Grunde die Sicherheit und vor allem die Wirksamkeit von Isofluran gegenüber Propofol prüfen. Das BfArM hat es so gesehen, dass die 48 Stunden primär ausreichen, um genau diese Endpunkte Erwachen, Sicherheit, Nebenwirkungen zu beurteilen, sodass 48 Stunden für die Studie festgesetzt wurden.

Das IQWiG hat dann genau diesen Punkt angesprochen, wie Sie es auch formuliert haben, dass es schön wäre, auch andere Studienergebnisse zu zeigen. Wir haben dann eine post-hoc-Studie eingereicht. In dieser post-hoc-Studie geht es vor allem um Patienten, die darüber hinaus mit den Medikamenten, nämlich Isofluran und Propofol, sediert wurden, bis sie schließlich extubiert wurden. Das sind ungefähr elf und 13 Tage. Es ist aber so, dass für diese Nutzenbewertung die SED001-Studie herangezogen wurde und wir sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit erst einmal in einem großen Kollektiv beurteilt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Röhm. – Dazu hat sich Herr Vervölgyi vom IQWiG gemeldet. Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Guten Morgen, zusammen! Ich habe eine Frage zu der post-hoc-Studie, die Sie gerade erwähnt haben, Frau Röhm. Wenn ich es richtig gesehen habe, gehen in diese Auswertung 69 und irgendwie 105 Patienten oder so ein, was ungefähr der Hälfte und zwei Drittel der Patienten aus der Studie SED001 umfasst. Die Frage, die man sich stellen muss, ist: Ist das noch ein randomisierter Vergleich, weil die ursprünglich randomisierten Patienten nicht mehr in die Auswertung eingehen? Deshalb ist die Frage, wie aussagekräftig diese Studie noch ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte schön.

Herr Dr. Schwenke (Sedana Medical): Sie sprechen die 69 und 105 Patienten an. Das ist nicht mehr die RCT als solches, weil nur noch die Patienten betrachtet werden, die über die 48 Stunden hinaus sediert wurden. Hier geht ein, dass wir erstens ein recht heterogenes Kollektiv haben, das heißt, nicht jeder Patient muss über 24 bzw. 48 Stunden sediert werden. Zum Teil war es so, dass die Patienten nach 24 oder 48 Stunden entsediert wurden.

Das andere ist: Der ursprüngliche Plan für diese Studie war, die Patienten für 48 plus/minus 6 Stunden zu beobachten und dann in einem Amendment die weitere Follow-up-Zeit dazugekommen ist, sodass wir zum einen nicht für alle Patienten die Einverständniserklärung haben. Das andere ist, dass die Daten retrospektiv erhoben wurden.

Ja, die Ergebnissicherheit für diese post-hoc-Analyse ist eingeschränkt, nicht nur, weil sie post-hoc ist, sondern auch, weil das keine klare randomisierte Studie mehr ist. Was wir aber mit diesen post-hoc-Analysen zeigen wollten, war, dass es Hinweise darauf gibt, dass Isofluran auch langfristig Vorteile zeigt. Wichtig für uns ist aber die Zeit bis zum Erwachen, und zwar innerhalb der 48 Stunden, das heißt, innerhalb der randomisierten Zeit in dieser RCT. Hier sehen wir die signifikanten Vorteile, und die haben wir für den Zusatznutzen herangezogen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schwenke. – Herr Vervölgyi noch einmal dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht noch einmal zu dem Endpunkt Zeit bis zum Erwachen: Unabhängig davon, wie sinnvoll es ist, nach 48 Stunden ohne erkennbaren medizinischen Grund die Situation zu wechseln, ist es so, dass genau bei diesem Endpunkt weniger als die Hälfte der Patienten in die Auswertung eingeht. Auch da muss man sich fragen, wie valide noch jegliches Ergebnis ist, das man da sieht. In beiden Armen gehen weniger als 50 Prozent in die Auswertung ein. Angenommen, die Studie wäre relevant, würden wir die nicht betrachten, weil wir die 70-Prozent-Regel nicht als erfüllt ansehen würden. Auch hier muss man die Validität dieser Auswertung infrage stellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Schwenke, das richtet sich an Sie.

Herr Dr. Schwenke (Sedana Medical): Ja, ich glaube auch. – Auch hier spielt hinein, dass wir ein sehr heterogenes Patientenkollektiv haben, und wir können diesen Test nur bei Patienten machen, die mindestens 48 Stunden sediert werden. Bei den anderen geht es nicht. Wir gehen aber davon aus, dass durch die Randomisierung die Anteile der Patienten in den verschiedenen Indikationen, die dazu führen, dass die Patienten beatmet werden müssen, ungefähr gleich verteilt sind. Das haben wir uns mit den Baselinecharakteristika angeschaut, und das stimmt ungefähr überein. Das heißt, wir haben hier Patientenpopulationen, die vergleichbar sind.

Wenn wir uns das anschauen, dann ist die Zeit bis zum Erwachen für diesen Zeitpunkt 48 Stunden aus unserer Sicht sehr relevant, weil das Patienten sind, die über 48 Stunden sediert wurden, bei denen man den Test machen konnte. Wir haben hier durch die Randomisierung eine gleich verteilte Population und sehen nicht, dass die Randomisierung aufgebrochen wurde. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt. Es ist keine Standardindikation wie eine chronische Erkrankung, bei der man ein sehr homogenes Patientenkollektiv in der Studie hat. Wir haben ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. Insbesondere deshalb ist die Aussagekraft hier schon sehr hoch, weil wir trotzdem sehr viele Patienten zu diesem Test zu 48 Stunden haben, aus dem wir einen sehr deutlichen Effekt sehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schwenke. – Ist das eine ausreichende Antwort für Sie, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Ich sage es einmal so: Wissen kann man es nicht, ob das tatsächlich gleich verteilt ist oder nicht. Das hängt davon ab, die Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, sind die, bei denen der Aufwachtest überhaupt gemacht werden konnte. Inwiefern er mit der Sedation zusammenhängt, ist vollkommen unklar. Deshalb weiß man es nicht.

Ich habe noch einen anderen Punkt: Wir haben hier eine besondere Situation. Sie haben es gerade angesprochen, Herr Schwenke, es ist eine besondere Situation. Das ist sicherlich richtig. Wir sind hier nicht bei einer üblichen chronischen Erkrankung, bei der man 24-Wochen-Studien etc. machen kann. Wir haben aber hier den entscheidenden Vorteil, dass sowohl Propofol als auch Isofluran langjährig bekannt sind, auch in dieser Situation. Isofluran wird seit vielen Jahren – das haben Sie in Ihrem Eingangsstatement gesagt – off Label für die Sedierung eingesetzt.

In dem Fall hätte man eine Studie machen können, indem alle Patienten gemäß der Randomisierung sediert werden, wie es vorgesehen ist, nämlich mit Isofluran oder Propofol, bis sie extubiert werden. Dann hätte man Endpunkte wie zum Beispiel die gesundheitsbezogene Lebensqualität erheben können, indem man die Patienten nach der Extubation über ihren Zeitraum der Sedierung befragt. Dann hätte man genau das gewusst, was man wissen möchte, nämlich, ob es den Patienten tatsächlich etwas bringt, mit Isofluran oder Propofol sediert zu werden.

Aber das ist in der Studie nicht möglich, weil nach 48 Stunden bei einem sehr großen Teil der Patienten die Sedierung ohne medizinische Indikation gewechselt wurde. Das heißt auch, dass bei allem, was über 48 Stunden hinaus beobachtet wurde, unklar ist, worauf mögliche Effekte zurückzuführen sind. Deshalb ist die Übertragbarkeit auf jeglichen Versorgungsstandard schwierig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Herr Dr. Schwenke dazu noch einmal.

Herr Dr. Schwenke (Sedana Medical): Ich glaube, hier muss man das berücksichtigen, was Herr vom Dorp im Eingangsstatement erklärt hat. Die Patienten werden auf der Intensivstation täglich überprüft, welche Sedierungsmethode für den Patienten die sinnvollste ist, was angewendet werden sollte, und es wird jeden Tag überprüft, was gemacht werden muss. Für die ersten 48 Stunden war vorgesehen, dass die Patienten die Studienmedikation bekommen haben, danach konnte aber geprüft werden, ob eine andere Sedierungsvariante die bessere wäre. Das ist dann erfolgt. Zum Teil haben Patienten, die vorher Propofol bekommen haben, Isofluran bekommen und umgekehrt.

Das heißt, hier bilden wir sehr schön den Behandlungsstandard ab, nämlich so, wie es in den Leitlinien vorgesehen ist. Der Patient wird geprüft. Es wird überprüft, welche Sedierungsvariante der Patient bekommen sollte, welche Sedierungstiefe usw. Das wird jeden Tag geprüft, um zu schauen, dass es für den Patienten die beste Variante ist.

Der einzige Unterschied in der Studie im Vergleich zum üblichen Vorgehen ist, dass die Patienten randomisiert wurden und über 48 Stunden die Studienmedikation bekommen haben. Es ist in der Tat so: Wenn man zum Beispiel zum Zeitpunkt 30 Tage schaut, ist es schwierig, abzuschätzen, ob diese ersten 48 Stunden den Effekt machen oder was zwischendurch einen Effekt gemacht hat. Umso wichtiger ist der Zeitpunkt 24 bzw. 48 Stunden, um wirklich den Effekt der Studienmedikation der beiden Gruppen miteinander vergleichen zu können. Was wir hier sehen, ist zum einen, dass Ziel der Studie, nämlich Nichtunterlegenheit beim Anteil der Patienten, die die vorgeplante Sedierungstiefe erreicht haben, aufzuzeigen und da die Nichtunterlegenheit zu zeigen. Das ist erfolgreich geschehen. Das heißt, in beiden Gruppen waren ungefähr 90 Prozent, die die geplante Sedierungstiefe erreicht haben.

Der Endpunkt Zeit bis zum Erwachen ist für den Patienten für die Mobilisierung, für alles, was er zu seiner Heilung beitragen kann, sehr wichtig. Das ist der eine Punkt. Der andere ist: Wir können wirklich die beiden Sedierungsmethoden miteinander vergleichen, sodass wir davon ausgehen, dass die Zeit bis zum Erwachen aussagekräftig ist, dass wir sehen, dass die Patienten, die über 48 Stunden sediert wurden, unter Isofluran eine deutlich schnellere Zeit bis zum Aufwachen haben, dass wir sonst aber keine Nachteile oder keine Unterschiede sehen, ich sage es einmal allgemeiner, weder in der Sicherheit noch in anderen Wirksamkeitsendpunkten, sodass man sagen kann, in vielen Punkten sind beide Präparate vergleichbar, aber die Zeit bis zum Aufwachen ist unter Isofluran schneller, was sicherlich – ich bin da kein Experte – auch am mode of action liegt, nämlich an der Inhalierung, und dass die Sedierung schneller aus dem Körper heraus ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schwenke. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Hager vom GKV-SV.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich habe dazu eine Frage, dass Isofluran als volatiles Anästhetikum ein hochpotentes Treibhausgas ist. Es hat einen GWP 100, also ein Global Warming Potenzial von 510. Das heißt, auf 100 Jahre gerechnet ist Isofluran 510 Mal so potent wie CO₂. In der Anästhesiologie geht die Diskussion dahin, dass wo immer möglich aus Klimaschutzgründen intravenöse Anästhetika zu bevorzugen sind. Uns interessiert, was Sie als pharmazeutischer Unternehmer vor dem Hintergrund der hochpotenten Treibhausgase unternehmen, um die Treibhausgasemission im Gesundheitssektor zu reduzieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Hager. – Wer macht das? – Herr vom Dorp, bitte.

Herr vom Dorp (Sedana Medical): Da haben Sie recht. Das ist mir auch ein persönliches Anliegen. Im Moment ist es so, dass wir ein Medizinprodukt anbieten, bei dem wir uns um die Restgase kümmern, die entstehen, was, glaube ich, im Moment in der Anästhesie noch nicht passiert. Wir kümmern uns auf der Intensivstation mit unserem Medikament darum. Es gibt allerdings noch weitere Projekte, von denen ich noch nicht reden kann. Es gibt mehrere Projekte, wo dieses Narkosegas aufgefangen und recycelt wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr vom Dorp. – Frau Hager, reicht Ihnen diese Aussage?

Frau Hager: Ja, vielen Dank. Mich hätte auch interessiert, ob dieses volatile Anästhetikum langfristig durch ein intravenöses ersetzt werden kann, ob es vonseiten des pU auch in dieser Hinsicht Überlegungen gibt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr vom Dorp.

Herr vom Dorp (Sedana Medical): Auch wenn Sie volatile Anästhetika intravenös verabreichen würden, wozu es Forschungen gibt, würden sie immer wieder über die Lunge abgeatmet werden. Man müsste sich auf jeden Fall darum kümmern, dass man diese Gase auffängt und recycelt bzw. wieder in den Kreislauf zurück verbringt. Selbst wenn man sie intravenös verabreicht, ist die Ausatmung der Weg der Eliminierung. Sie müssten auf jeden Fall wieder diesem Kreislauf zugeführt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr vom Dorp. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Es gibt keine mehr. Dann gebe ich Herrn vom Dorp noch einmal die Möglichkeit, diese Diskussion, die jetzt 29 Minuten gedauert hat, zusammenzufassen. Bitte schön, Herr vom Dorp, Sie haben sozusagen das Schlusswort.

Herr vom Dorp (Sedana Medical): Vielen Dank. – Meine Damen und Herren! Abschließend möchte ich unsere Argumente noch einmal kurz hervorheben. Mit Sedaconda ist Isofluran für die Sedierung von mechanisch beatmeten Patienten auf der Intensivstation zugelassen.

Die SED001-Studie ist eine hochwertige Studie. Sie zeigt insgesamt signifikant relevante Vorteile von Isofluran gegenüber Propofol im relevanten Komparator und Therapiestandard in Deutschland. Die Vorteile der inhalativen Sedierung gegenüber der intravenösen Sedierung mit Propofol sind ein schneller Wirkeintritt, eine gute Steuerbarkeit der Sedierungstiefe, ein rasches Erwachen nach Reduktion der Dosierung, und das Nebenwirkungsprofil ist auch für Patienten mit eingeschränkter Organfunktion günstig. Isofluran wird kaum verstoffwechselt, und die Elimination erfolgt unabhängig von der Organfunktion. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr vom Dorp. Ich möchte mich bei allen Teilnehmern herzlich bedanken, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt wurde, in die weiteren Beratungen einfließt. Im Übrigen wünsche ich Ihnen allen noch einen schönen Tag. Die Anhörung ist hiermit beendet.

Schluss der Anhörung: 10:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-030 Isofluran

Stand: März 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Isofluran [zur Sedierung beatmeter Patienten]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isofluran Sedaconda®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Sedaconda ist angezeigt für die Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patienten.
Propofol N01AX10 Propofol 1 %	Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur • Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Monat • Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern über 1 Monat • Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung
Dexmedetomidin N05CM18 Dexmedetomidin B. Braun 100 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Für die Sedierung erwachsener, intensiv-medizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis -3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)). Für die Sedierung erwachsener nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d. h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung.
Midazolam N05C D08 Midazolam B. Braun 1 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung	Midazolam B. Braun ist ein kurz wirksames Sedativum mit folgenden Indikationen: Bei Erwachsenen • ANALGOSEDIERUNG (bei erhaltenem Bewusstsein) vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie • ANÄSTHESIE - o Prämedikation vor Anästhesieeinleitung - o Anästhesieeinleitung - o Als sedierende Komponente bei Kombinationsnarkosen • SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-030 (Isofluran)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews	5
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Sedaconda® ist angezeigt für die Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patienten.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patienten* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.02.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 762 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

keine

3.2 Cochrane Reviews

keine

3.3 Systematische Reviews

Chen P et al., 2020 [1].

Effect of Dexmedetomidine on duration of mechanical ventilation in septic patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To determine whether sedation with DEX affected the duration of mechanical ventilation in adult septic patients

Methodik

Population:

- Erwachsene mit Sepsis oder septischem Schock und mindestens 2 SIRS-Kriterien, die beatmet werden

Intervention:

- Dexmedetomidin

Komparator:

- Propofol, Midazolam, Lorazepam

Endpunkte:

- Primär: Dauer der mechanischen Ventilation
- Sekundär: 28-Tages-Mortalität, beatmungsfreie Tage

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Jan. 2019, durchsuchte Datenbanken: PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Referenzlisten, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-Tool, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (N=349)

Charakteristika der Population:

- Altersspanne 19-78 J.

Qualität der Studien:

- 2 RCTs mit hohem, 2 mit unklarem Biasrisiko

Studienergebnisse:

- Dauer der mechanischen Ventilation (3 RCTs, N=268), Dexmedetomidin vs. Propofol bzw. Propofol plus Midazolam:
 - o Kein signifikanter Gruppenunterschied
- Beatmungsfreie Tage (2 RCTs, N=264)
 - o mehr beatmungsfreie Tage in der Kontrollgruppe: MD 3,57 (95%-KI 0,26;6,89, p=0,03, I²=0%
- 28-Tage-Mortalität (4 RCTs):
 - o Geringere Mortalität in der Dex-Gruppe: RR 0,61, 95%KI 0,49;0,94, p=0,02

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our meta-analysis suggest that sedation with DEX in mechanically ventilated adult sepsis or septic shock patients did not improve the duration of mechanical ventilation, but it increased the number of ventilator-free days and reduced 28-day mortality.

Kim HY et al., 2017 [3].

Volatile sedation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to evaluate whether volatile sedation is associated with improved outcomes compared with IV sedation in adult ICU patients

Methodik

Population:

- Erwachsene beatmete Patienten auf Intensivstation

Intervention:

- Inhalative Sedativa: Sevofluran, Isofluran, Desfluran

Komparator:

- Intravenös verabreichte Sedativa

Endpunkte:

- Primär: Zeit bis Aufwachen, Zeit bis zur Extubation, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Weitere: u.a. Auftreten von Delirium

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Mai 2017, durchsuchte Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Web of Science index, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Studienregister, Referenzlisten, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs (N=993), davon 4 RCTs zu Isofluran vs. Midazolam (hier dargestellt)

Charakteristika der Population:

- 3 RCTs auf gemischten, 10 auf chirurgischen Intensivstationen (davon 9 kardiochirurgisch)

Qualität der Studien:

- RoB hoch bei 12 RCTs, niedrig bei 1 RCT

Studienergebnisse:

- Aufwachzeit (4 RCTs, N=181):
 - o Kürzer für inhalative Sedativa: MD -80,1 Min., 95%-KI -134,5;-25,6, p=0,004, I²=95% (Interaktion hinsichtlich Dauer der Beatmung </>24 Std.)
- Zeit bis Extubation (4 RCTs, N=181, davon 2 Isofluran, 2 Sevofluran):
 - o Kürzer für inhalative Sedativa: MD -196,0 Min., 95%-KI -305,2;-86,8, p<0,001, I²=90% (Interaktion hinsichtlich Dauer der Beatmung </>24 Std.)
- Dauer Aufenthalt Intensivstation (8 RCTs, N=658):
 - o Keine signifikanten Unterschiede
- Dauer Aufenthalt Krankenhaus (5 RCTs, N=465):
 - o Keine signifikanten Unterschiede
- Risiko für Delirium (4 RCTs, N=467)
 - o Risiko geringer für inhalative Sedativa: OR 0,47, 95%-KI 0,23;0,94, p=0,033, I²=0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta-analysis found that volatile sedatives administered through the AnaConDa device in the ICU reduced awakening and extubation times compared with IV sedatives.

Kommentare zum Review

Keine Subgruppenanalysen für einzelne inhalative Sedative durchgeführt

Hinweis auf Publikationsbias

Ähnlicher Review: Spence et al. 2017 [7]

Nguyen J et al., 2018 [4].

Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

effects of dexmedetomidine compared to propofol on extubation time, ICU LOS, hospital LOS and in-hospital mortality rates in postoperative adult cardiac surgery patients

MethodikPopulation:

- Erwachsene nach kardiochirurgischen Operationen (CABG, Klappenersatz)

Intervention:

- Dexmedetomidine

Komparator:

- Propofol

Endpunkte:

- Dauer der Beatmung, Dauer Aufenthalt auf der Intensivstation, Dauer Krankenhausaufenthalt, Krankenhausmortalität

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Nov. 2017, durchsuchte Datenbanken: PubMed, Embase, Web of Science, ProQuest Nursing and Allied Health Source, Trip Database, ProQuest Dissertations and Theses Global, MedNar, Referenzlisten

Qualitätsbewertung der Studien:

- Critical Appraisal Tools des Joanna Briggs Instituts

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 1 RCT (N=64), 3 retrospektive Kohortenstudien (nicht dargestellt)

Charakteristika der Population:

- Nur RCT: Pat. nach CABG, Alter 40-75 J.

Qualität der Studien:

- hoch

Studienergebnisse:

- Zeit bis Extubation (1 RCT, N=64):
 - Signifikant kürzer in der Dex-Gruppe: DEX $4,43 \pm 0,72$ Std. vs. PROP $5,38 \pm 0,65$ Std., $p < 0,001$

Anmerkung/Fazit der Autoren

In postoperative cardiac surgery patients, dexmedetomidine is associated with a shorter time to extubation, shorter ICU LOS, and shorter hospital LOS compared to propofol.

However, the quality of evidence for these findings is low and no recommendations can be made to change current practice. There is insufficient evidence to determine significant differences in in-hospital mortality rates.

Kommentare zum Review

Keine Einschränkungen bzgl. Studiendesign, retrospektive Kohortenstudien nicht dargestellt

Wang S et al., 2020 [8].

Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To compare the effect of sedation protocols with and without dexmedetomidine on delirium risk and duration in adult patients in intensive care units (ICUs).

Methodik

Population:

- Erwachsene Pat. auf Intensivstation, die sediert werden müssen

Intervention:

- Dexmedetomidin

Komparator:

- Andere Sedativa

Endpunkte:

- Primär: Risiko für Delirium
- Sekundär: Mortalität während Aufenthalt auf Intensivstation und nach 30 Tagen, Dauer Aufenthalt auf Intensivstation bzw. im Krankenhaus, Dauer der Beatmung, Nebenwirkungen, Kosten

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Sept. 2020, durchsuchte Datenbanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, EMBASE, ISI Web of Science, diverse Studienregister, Referenzlisten

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 2.0 Tool, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 RCTs

Charakteristika der Population:

- Medianes Alter 41-76 J., ein Drittel der RCTs bezogen auf chirurgische Intensivstationen

Qualität der Studien:

- 7 RCTs mit niedrigem RoB, Rest unklares oder hohes RoB

Studienergebnisse:

- Delirium (33 RCTs, N=9.478):
 - Risiko geringer in Dex-Gruppe: RR 0,63, 95%-KI 0,54;0,75, $p<0,001$, $I^2=65\%$, GRADE: very low
- Mortalität während Aufenthalt auf Intensivstation (7 RCTs, N=859):
 - Kein signifikanter Unterschied
- Krankenhausmortalität (10 RCTs, N=5.829):
 - Kein signifikanter Unterschied
- 30-Tage-Mortalität (5 RCTs, N=1.446):
 - Kein signifikanter Unterschied
- Beatmungsdauer bzw. Zeit bis Extubation (22 RCTs, N=7.657):
 - Vorteil in Dex-Gruppe: MD -1,38 Std., 95%-KI -2,19; -0,56, $p<0,001$, GRADE: low
- Dauer Aufenthalt Intensivstation (26 RCTs, N=7.876):
 - Kürzer in Dex-Gruppe: MD -0,91 Tage, 95%-KI -1,28; -0,54, $p<0,001$, GRADE: very low
- Dauer Aufenthalt Krankenhaus (19 RCTs, N=7.736):
 - Kürzer in Dex-Gruppe: MD -1,98 Tage, 95%-KI -3,41; -0,55, $p=0,007$, GRADE: very low
- Hypotonie (24 RCTs, N=8.392):
 - Höheres Risiko in Dex-Gruppe: RR 1,38, 95%-KI 1,10;1,72, $p=0,004$
- Bradykardie (25 RCTs, N=8.426):
 - Höheres Risiko in Dex-Gruppe: RR 2,29, 95%-KI 1,65;3,17, $p<0,001$

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study suggested that ICU patients sedated with dexmedetomidine had lower risk of delirium, shorter lengths of hospital and ICU stay, and shorter duration of mechanical ventilation. The use of dexmedetomidine was not associated with reduced all-cause mortality, duration of delirium or ICU costs. Adverse effects, such as hypotension and bradycardia, increased in patients sedated with dexmedetomidine. The quality of evidence for most outcomes was low or very low.

Kommentare zum Review

Hinweis auf Publikationsbias (Egger-Test)

Peng W et al., 2017 [5].

Delirium risk of dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation: a meta-analysis

Fragestellung

comparison of delirium risk for dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation

Methodik

Population:

- Beatmete Patienten nach operativen Eingriffen

Intervention:

- Dexmedetomidine

Komparator:

- Midazolam

Endpunkte:

- Postoperatives Risiko für Delirium

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe zum Zeitpunkt der Recherche; durchsuchte Datenbanken: PubMed, Web of Science, EMbase, CNKI, CBM, Cochrane Library and WanFang

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (N=386)

Charakteristika der Population:

- Postchirurgische Patienten

Qualität der Studien:

- 3 RCTs mit hohem RoB, 3 mit unklarem RoB

Studienergebnisse:

- Risiko für Delirium (6 RCTs, N=368):
 - Risiko für Delirium niedriger in Dex-Gruppe: RR 0,20, 95%-KI: 0,09;0,47, p=0,023, I²=61,7%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with midazolam, patients that received dexmedetomidine for postoperative mechanical ventilation sedation had less risk of developing delirium.

Kommentare zum Review

Hinweis auf Publikationsbias (Egger-Test)

Pereira JV et al., 2020 [6].

Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We comprehensively reviewed existing RCTs and cohort studies comparing dexmedetomidine with propofol sedation in older adult (age >60) ICU patients.

Methodik

Population:

- Ältere Patienten (>60 J.) auf Intensivstationen

Intervention:

- Dexmedetomidine

Komparator:

- Propofol

Endpunkte:

- Primär: Auftreten von Delirium
- Sekundär: Auftreten von Bradykardie, Hypotonie, Dauer der Beatmung, Dauer Aufenthalt Intensivstation bzw. Krankenhaus

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im April 2019; durchsuchte Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Evidence-based Medicine Reviews, International Pharmaceutical Abstracts, Scopus, diverse Studienregister, Referenzlisten; keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: Cochrane RoB Tool
- Kohortenstudien: Newcastle Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (N=944), 2 retrospektive Kohortenstudien (hier nicht dargestellt)

Charakteristika der Population:

- Alter 62-74 J. (Mittelwert) nach abdominalen oder kardialchirurgischen Eingriffen

Qualität der Studien:

- 4 RCTs mit unklarem, 2 mit hohem RoB

Studienergebnisse:

- Risiko für Delirium (6 RCTs, N=786)
 - Deliriumrisiko niedriger in Dex-Gruppe: RR 0,65, 95%-KI 0,46;0,91, p=0,01, I²=0%
- Auftreten von Hypotonie (5 RCTs, N=756):
 - Kein signifikanter Gruppenunterschied
- Auftreten von Bradykardie (2 RCTs, N=168):
 - Kein signifikanter Gruppenunterschied
- Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (6 RCTs, N=944):

- o Kein signifikanter Gruppenunterschied

Anmerkung/Fazit der Autoren

The use of dexmedetomidine should be considered in older adult ICU patients requiring sedation who are at risk of developing delirium.

Kommentare zum Review

Hinweis auf Publikationsbias

Zhang Z et al., 2017 [9].

Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis

Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit der gebräuchlichen Sedative bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation

Methodik

Population:

- Intensivpflichtige beatmete Patienten

Intervention:

- Midazolam, Dexmedetomidine, Propofol, Clonidin, Lorazepam

Komparator:

- Haloperidol, Morphin, Kombinationen von Sedativa

Endpunkte:

- Primär: Dauer der Beatmung
- Sekundär: u.a. Dauer des Krankenhausaufenthalts, Auftreten von Delirium

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im April 2016; durchsuchte Datenbanken: Medline, Embase, Scopus, ISI Web of Science, Referenzlisten, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 52 RCTs (N=5.590)

Charakteristika der Population:

- Patienten nach Operationen und Patienten mit Notwendigkeit von Langzeitbeatmung

Qualität der Studien:

- 29 RCTs mit hohem RoB, 21 unklares RoB, 2 niedriges RoB

Studienergebnisse:

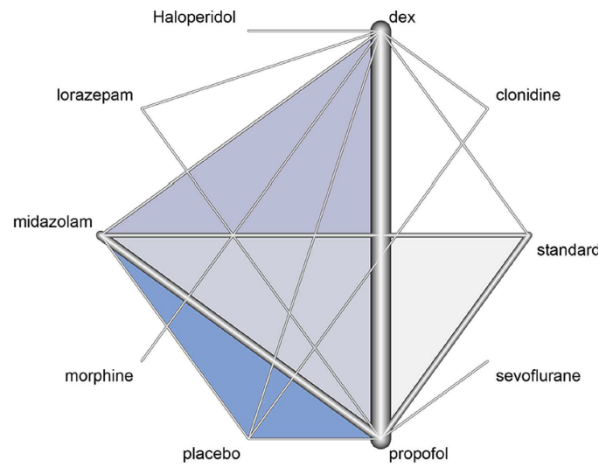


Figure 3. Network of comparators. The nodes in the graph correspond to sedatives and edges display the observed treatment comparisons. The thickness of the edge is proportional to inverse standard error of random effects model comparing two treatments. For example, the dex-propofol comparison appears to be thick, indicating a small standard error for the effect size. Multi-arm studies were highlighted with blue color. For example, there is a study with three arms comprising midazolam, propofol and placebo. The triangle involving these three alternative treatments is filled with blue color.

- Dauer der Beatmung:
 - Jeweils kürzer für Dex vs. Lorazepam, Midazolam und Propofol:
 - Dex vs. Lorazepam: MD 68,74 Std., 95%-KI 18,2;119,3
 - Dex vs. Midazolam: MD 10,2 Std., 95%-KI 7,7;12,7
 - Dex vs. Propofol: MD 3,4 Std., 95%-KI 0,9;5,9
- Auftreten von Delirium:
 - Höheres Risiko für Midazolam vs. Dex: OR 2,47, 95%-KI 1,17;5,19
 - Nicht signifikant höheres Risiko für Propofol vs. Dex: OR 2,14, 95%-KI 0,94;4,89
- Dauer Krankenhausaufenthalt:
 - Kürzer für Dex vs. Propofol: MD 4,62 Tage, 95%-KI 1,15;8,08
- Krankenhausmortalität:
 - Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sedativa

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present study showed that dexmedetomidine was able to reduce MV duration in critically ill patients, as compared to conventional sedatives such as lorazepam, midazolam and propofol. In addition, dexmedetomidine was associated with lower risk of delirium than that of midazolam and propofol. Dexmedetomidine was also associated with shorter hospital LOS than propofol. Propofol showed a shorter MV duration when compared to midazolam, and it has similar risk of delirium to midazolam. There were no significant differences between sedatives in other important outcomes such as mortality, ICU and hospital LOS.

Kommentare zum Review

Hinweise auf Inkonsistenzen zwischen direkten und indirekten Vergleichen

3.4 Leitlinien

DGAI, 2017 [2].

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Leitlinienreport vorhanden (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html>)

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche 6/2016 zuletzt aktualisiert

LoE/GoR

- Entsprechend GRADE-Methodik

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen zur Sedierung sind der Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015) entnommen

Unterüberschrift

Empfehlung Sedierung:

5.d.1; Empfehlungsgrad A „soll“	Bei invasiv-beatmeten Patienten soll Propofol (off-label-use: nach 7 Tagen Anwendung und unter 16 Jahren; Dosisbegrenzung <4mg/kgKörpergewicht/h) erwogen werden.
5.d.2; Empfehlungsgrad 0 „kann“	Die inhalative Sedierung kann bei invasiv-beatmeten Patienten angewandt werden, wenn kurze Aufwachzeiten angestrebt werden.
5.d.3; Empfehlungsgrad 0 „kann“	Midazolam kann unter adäquatem Sedierungsmonitoring zu einer Sedierung mit Ziel-RASS ≤ -2 eingesetzt werden.
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Empfehlung Deliriumprävention:

2.2 Empfehlungsgrad „kann“	0	Zur Delirprophylaxe können Patienten mit einem hohen Risiko für ein Delir eine low-dose Haloperidol-Prophylaxe erhalten.
5.f.4 Empfehlungsgrad „soll“	A	Eine kontinuierliche Alpha-2-Agonist-Gabe soll zur Therapie eines Delirs verwendet werden.
5.f.3 Empfehlungsgrad „sollte“	B	Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von Entzugssyndromen ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Alpha-2-Agonisten).
5.f.2, Empfehlungsgrad „kann“	0	Bei der Behandlung des Delirs kann niedrig dosiert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin eingesetzt werden.
Konsensstärke		Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Referenzen Sedierung:

Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. JAMA 2012;308:1985-92.

Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. The Cochrane database of systematic reviews 2014;7:CD009176.

Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus non-benzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Critical care medicine 2013;41:S30-8.

Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. Crit Care Clin 1995;11:887-902.

Millane TA BE, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit a crossover study. Anaesthesia 1992;47:768-74.

Hanafy. Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting. Egyptian Journal of Anaesthesia 2005;21:237-42.

Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. Anesthesia and analgesia 2001;92:975-83

Referenzen Delirprophylaxe:

Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 2009;301:489-99.

Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. Psychiatry and clinical neurosciences 2013;67:323-31.

Spies CD, Neuner B, Neumann T, et al. Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. Intensive Care Med 1996;22:286-93.

Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. Critical care medicine 2010;38:428-37.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2021)
am 17.02.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Conscious Sedation"]
2	[mh "Deep Sedation"]
3	(Sedat* OR analgosedat* OR (analgo-sedat*)):ti
4	#1 OR #2 OR #3
5	[mh "Hypnotics and Sedatives"]
6	(Sedat* OR analgosedat* OR (analgo-sedat*)):ti,ab,kw
7	#5 OR #6
8	[mh "Intensive Care Units"]
9	((Intensive NEXT Care NEXT Unit*) OR uci*):ti,ab,kw
10	[mh "Respiration, Artificial"]
11	("Artificial Respiration" OR "Mechanical Ventilation" OR weaning):ti,ab,kw
12	[mh "Critical Illness"]
13	[mh "Critical Care"]
14	("Critical NEXT ill*" OR "critical care"):ti,ab,kw
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 AND #15
17	#4 OR #16
18	#17 with Cochrane Library publication date from Feb 2016 to Feb 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.02.2021

#	Suchfrage
1	Conscious Sedation[mh]
2	Deep Sedation[mh]
3	Sedat*[ti] OR analgosedat*[ti] OR analgo-sedat*[ti]
4	#1 OR #2 OR #3
5	Hypnotics and Sedatives[mh]
6	Sedat*[tiab] OR analgosedat*[tiab] OR analgo-sedat*[tiab]
7	#5 OR #6
8	Intensive Care Units[mh]
9	Intensive Care Unit*[tiab] OR icu[tiab] OR icus[tiab]
10	Respiration, Artificial[mh]
11	Artificial Respiration[tiab] OR Mechanical Ventilation[tiab] OR weaning[tiab]
12	Critical Illness[mh]

#	Suchfrage
13	Critical Care[mh]
14	Critical ill*[tiab] OR critical care[tiab]
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 AND #15
17	#4 OR #16
18	(#17) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
19	(#18) AND ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
21	(#20) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.02.2021

#	Suchfrage
1	Conscious Sedation[mh]
2	Deep Sedation[mh]
3	Sedat*[ti] OR analgosedat*[ti] OR analgo-sedat*[ti]
4	#1 OR #2 OR #3
5	Hypnotics and Sedatives[mh]
6	Sedat*[tiab] OR analgosedat*[tiab] OR analgo-sedat*[tiab]
7	#5 OR #6
8	Intensive Care Units[mh]
9	Intensive Care Unit*[tiab] OR icu[tiab] OR icus[tiab]
10	Respiration, Artificial[mh]
11	Artificial Respiration[tiab] OR Mechanical Ventilation[tiab] OR weaning[tiab]
12	Critical Illness[mh]
13	Critical Care[mh]
14	Critical ill*[tiab] OR critical care[tiab]
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 AND #15
17	#4 OR #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
19	(#18) AND ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chen P, Jiang J, Zhang Y, Li G, Qiu Z, Levy MM, et al.** Effect of Dexmedetomidine on duration of mechanical ventilation in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):42.
2. **Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).** Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer: 001-021. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf.
3. **Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J.** Volatile sedation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(49):e8976.
4. **Nguyen J, Nacpil N.** Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2018;16(5):1220-1239.
5. **Peng W, Shimin S, Hongli W, Yanli Z, Ying Z.** Delirium risk of dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation: a meta-analysis. *Open Med (Wars)* 2017;12:252-256.
6. **Pereira JV, Sanjanwala RM, Mohammed MK, Le ML, Arora RC.** Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37(2):121-131.
7. **Spence J, Belley-Côté E, Ma HK, Donald S, Centofanti J, Hussain S, et al.** Efficacy and safety of inhaled anaesthetic for postoperative sedation during mechanical ventilation in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118(5):658-669.
8. **Wang S, Hong Y, Li S, Kuriyama A, Zhao Y, Hu J, et al.** Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2021;69:110157.
9. **Zhang Z, Chen K, Ni H, Zhang X, Fan H.** Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44979.

2021-B-030

Stellungnahme der DIVI nach §35a Abs.7 SGB V für den G-BA vom 08.03.2021:

Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patient:innen

Das Management der Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patient:innen auf deutschen Intensivstationen ist in der regelmäßig aktualisierten S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ ausführlich abgebildet, die von insgesamt 17 Fachgesellschaften unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gemeinsam konsentiert wird (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>).

Erwachsene, mechanisch beatmete Patient:innen haben keine generelle Indikation zur Sedierung. Die Situation der Beatmung auf der Intensivstation im Gesamtkontext der Erkrankung und der Art der invasiven Beatmung kann eine symptomorientierte Therapie mit Sedativa/Medikamenten mit sedierenden Eigenschaften notwendig machen. Ziel dabei ist trotzdem die maximal mögliche Wachheit des Patienten. Diese symptomorientierte Therapie betrifft vor Allem die Symptome Angst, Agitation, Delir und Schmerzen. Nehmen diese Symptome Überhand drohen den Patienten schwerwiegende Folgen der intensivstationären Therapie wie beispielsweise eine posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) oder das sogenannte Postintensive Care Syndrom (PICS), das mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Daher lautet auch der Leitsatz der DAS-Leitlinie: „Intensivstationäre Patientinnen und Patienten sollen wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an der eigenen Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können“. Im Vordergrund der Therapie zur Beseitigung dieser Symptome im Vordergrund stehen besonders die nicht-pharmakologischen Maßnahmen (tagsüber aktivierende und nachts schlaffördernde Maßnahmen), die sowohl präventiv wie therapeutisch weitgehend ausgeschöpft werden sollen (siehe Abbildung 1). Medikamentös stehen im Vordergrund Wirkstoffe zur Stressbehandlung bzw. vegetativen Dämpfung (insbesondere die Alpha2-Agonisten Clonidin und Dexmedetomidin), Agitationsbehandlung und Anxiolyse (Benzodiazepine, bei langer Wirkdauer Gabe nur bolusweise), der Behandlung psychotischer Symptome (Neuroleptika) und der Rhythmisierung des circadianen Ablaufs (zum Beispiel Melatonin/Melatonin-Analoga).

Liegt eine spezielle, dokumentierte Indikation zur tiefen Sedierung vor, ist diese regelmäßig zu überprüfen. Tiefe Sedierung bedeutet, dass weder Blickkontakt stattfindet, noch eine Reaktion auf Ansprache erfolgt. Die Indikationen für die sogenannte tiefe Sedierung lassen sich in primäre und sekundäre Indikationen unterscheiden, wobei die primären vor Allem dem Schutz des Zentralnervensystems (ZNS) selbst dienen. Die sekundären Indikationen zur Sedierung umfassen eine generalisierte Reduktion von Metabolismus und Sauerstoffverbrauch und einer Reduktion der Verletzungsgefahr (dazu siehe Abbildung 2).

Dieser bewusste Verzicht auf eine generelle tiefe Sedierung beatmeter Patienten entwickelte sich erst im Laufe der letzten 20 Jahre. Unter der Annahme tiefe Sedierung wäre „ungefährlich“ und notwendig, um eine suffiziente Beatmung zu erzielen, wurden flächendeckend Patient:innen zu tief sediert. Immer mehr Studien belegten jedoch, dass eine nicht notwendige tiefe Sedierung mit einem erhöhten Risiko zu versterben, einer verlängerten Beatmungsdauer und verlängerten Intensiv- und Krankenhausverweildauern einhergehen.

Die Durchführung der tiefen Sedierung erfolgt in der Regel aus einer Kombination eines Opioids (als analgetische Komponente) und einem Hypnotikum (zum Erreichen der Sedierungstiefe). Die Auswahl des Hypnotikums sollte dabei sowohl die Pharmakodynamik zum Erlangen einer ausreichenden Sedierungstiefe wie auch die Pharmakokinetik mit einer bestmöglichen Steuerbarkeit berücksichtigen, um auch ein gezieltes Erwachen wieder zu ermöglichen. Dazu stehen Propofol, inhalative Anästhetika und die Kombination verschiedener Wirkstoffe mit sedierenden Eigenschaften (Hypnotikum plus Ketamin/Alpha 2-Agonist/bolusweise Benzodiazepin) zur Verfügung.

Aktivierende Maßnahmen tagsüber:

- Kommunikation und kognitive Stimulation
 - Frühmobilisierung / Physio- / Ergotherapie / Atemtherapie
 - zeitliche Reorientierung / Uhr / Kalender / Seh- und Hörhilfen
 - Förderung des natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus (Lichtanpassung / Tageslicht)
 - Ausschöpfung alternativer Kontaktmöglichkeiten bei hygienischer Isolation
 - Einbinden der Familienangehörigen / Besuchszeiten flexibel gestalten oder aufheben
 - Förderung persönlicher Interessen und Fertigkeiten zur Stressreduktion
-

Schlaffördernde Maßnahmen nachts:

- Anbieten von Ohrstöpseln und Schlafbrillen
- Lärmreduktion (Zum Beispiel Lärmampel)
- Lichtanpassung
- nächtliche Beschränkung auf notwendige Maßnahmen (Routinemaßnahmen und planbare Interventionen (Pflege, Arzt) tagsüber durchführen)
- Medikation hinsichtlich des Erhalts der physiologischen Schlafarchitektur überprüfen

Abbildung 1: Aktivierenden und schlaffördernde Maßnahmen (aus der DAS-Leitlinie 2020, AWMF-Leitlinienregister, in Einreichung)

Primäre Indikationen zur Sedierung:

Reduktion von Metabolismus/O₂-Verbrauch im Gehirn:

- SHT mit ICP
- Status epilepticus

Sekundäre Indikationen zur Sedierung:

Generalisierte Reduktion von Metabolismus/O₂-Verbrauch

Verletzungsgefahr durch den Patienten selbst

Verletzungsgefahr durch technische Voraussetzungen

- ARDS Management (cave: zu tiefe Sedierung fördert Respirator-Asynchronizität)
- Akute Schockzustände
- Lagerungstherapie (Bauchlage, Rotorest etc.)
- Immobilisierung im Rahmen von Trauma und operativer Versorgung

Abbildung 2: Indikationen zur moderaten bis tiefen Sedierung (aus der DAS-Leitlinie 2020, AWMF-Leitlinienregister, in Einreichung)