

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isofluran (Sedaconda[®])

Sedana Medical Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung SED001	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACD	Anaesthetic Conserving Device
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPS	Behavioral Pain Scale
DAS-Leitlinie	S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“
DRG	Diagnosis-related group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Glasgow Coma Score
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ITS	Intensivtherapiestation
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Square Mean Difference)
n.b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RR	Relatives Risiko
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sedana Medical Germany GmbH
Anschrift:	Am Hofanger 8 82538 Geretsried-Gelting, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sedana Medical AB (publ)
Anschrift:	Vendevägen 89 SE-182 32 Danderyd, Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Isofluran
Handelsname:	Sedaconda®
ATC-Code:	N01AB06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	21975
Pharmazentralnummer (PZN)	17559674
ICD-10-GM-Code	Nicht zutreffend.^a
Alpha-ID	Nicht zutreffend.^a
a: Eine plausible Zuordnung eines ICD-10-GM-Codes und einer Alpha-ID ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Sedaconda wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet.*	24. September 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. *Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zu bewertendes Arzneimittel Isofluran (Sedaconda)	
Kein weiteres Anwendungsgebiet	
Isofluran (andere Handelsnamen)	
Isofluran-Piramal eignet sich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose	06.05.1994
Isofluran Baxter ist ein flüchtiges, halogeniertes Inhalationsanästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose.	28.07.1994

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie.	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12.04.2021 fand ein Beratungsgespräch zum oben genannten Anwendungsgebiet nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) statt (Vorgangsnummer: 2021-B-030).

Der G-BA hat für Isofluran im Anwendungsgebiet „Erwachsene mechanisch beatmete Patienten, für die eine Sedierung angezeigt ist“ die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin.

Die Festlegung kann der Niederschrift zum o. g. Beratungsgespräch entnommen werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Festsetzung der zVT auch für den Wortlaut des Anwendungsgebiets gemäß Zulassung von Sedaconda gilt („Sedaconda wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet.“).

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird grundsätzlich gefolgt. Der Arzt legt abhängig von der Situation des jeweiligen Patienten das Sedativum individuell fest. Dabei stellt Propofol in der überwiegenden Zahl der Fälle die Therapie nach Maßgabe des Arztes dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Die kontinuierliche Gabe von Midazolam wird explizit nicht mehr empfohlen, weil ohne strenges Monitoring die Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten besteht. Dexmedetomidin hat in diesem Kontext aufgrund der geringen Sedierungstiefe einen nachgeordneten Stellenwert und wird primär zur vegetativen Dämpfung und Stressreduktion empfohlen.

Die Sedierungspraxis auf deutschen ITS wird durch Standardarbeitsanweisungen (SOPs) reguliert. Propofol ist entsprechend der Leitlinienempfehlung typischerweise die erste Option zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie, wie aus den SOPs einer Vielzahl von Kliniken in ganz Deutschland hervorgeht.

Somit ist Propofol im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Isofluran (Sedaconda) im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Zulassungsstudie SED001 herangezogen. Bei SED001 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design, in der Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativ verabreichtem Isofluran (Sedaconda) mit intravenös verabreichtem Propofol verglichen wird. Die RCT SED001 entspricht der Evidenzstufe 1b.

Die Studie SED001 wurde als bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. SED001 ist eine der größten RCTs, die im Anwendungsgebiet der Sedierung während der Intensivtherapie bei invasiv mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten jemals durchgeführt wurden. Die Studie fand vornehmlich in Deutschland statt.

Die Vergleichstherapie in SED001, die intravenöse Sedierung mit Propofol, stellt im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes während der Intensivtherapie zur Sedierung bei mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten dar (siehe Abschnitt 1.4). Daher ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

Die Ergebnisse der Studie SED001 sind in Tabelle 1-7 zusammenfassend dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung SED001

Endpunkt	Isofluran vs. Propofol Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Zusatz- nutzen
Mortalität: Gesamtüberleben		
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage)	Median: n.b. vs. n.b. HR = 1,07 [0, 62; 1,85]; p = 0,8148	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Sedierungstiefe		
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (ITT-Population)	SMD = -0,08 [-0,31; 0,14]	Kein Zusatznutzen belegt
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population)	SMD = -0,04 [-0,27; 0,19]	
Morbidität: Zeit bis zum Erwachen		
Zeit bis zum Erwachen, 24 Stunden	Median: 15,00 min vs. 19,00 min HR = 1,28 [0,95; 1,72] ^a ; p = 0,0990	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Zeit bis zum Erwachen, 48 Stunden	Median: 20,00 min vs. 30,00 min HR = 2,08 [1,34; 3,23]; p = 0,0011	
Morbidität: Schmerz		
BPS-Gesamtscore, vor 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = 0,04 [-0,19; 0,27]	Kein Zusatznutzen belegt
BPS-Gesamtscore, nach 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = -0,20 [-0,53; 0,13]	
BPS-Gesamtscore, gesamter Sedierungszeitraum	SMD = -0,06 [-0,28; 0,17]	
Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe		
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, vor 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = -0,35 [-0,58; -0,12]	Kein Zusatznutzen belegt
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, nach 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = -0,22 [-0,50; 0,07]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, gesamter Sedierungszeitraum	SMD = -0,34 [-0,57; -0,11]	
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung	126/150 (84,0 %) vs. 126/151 (83,4 %) RR = 1,01 [0,91; 1,11]; p = 0,8961	
Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung		
Mindestens eine Rescue-Therapie	18/150 (12,0 %) vs. 24/151 (15,9 %) RR = 0,75 [0,43; 1,34]; p = 0,3318	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Atmung während der Sedierung		
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts Tag 1, Mittelwert	RR = 1,20 [0,95; 1,51]; p = 0,0133	Kein Zusatznutzen belegt
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts Tag 2, Mittelwert	RR = 1,05 [0,85; 1,31]; p = 0,1311	
Morbidität: Beatmung		
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	Median: 2,07 Tage vs. 2,00 Tage HR = 1,04 [0,76; 1,41]; p = 0,8137	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Isofluran vs. Propofol Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Zusatz- nutzen
<i>Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung</i>	SMD = 0,04 [-0,21; 0,29]	
Morbidität: Organversagen		
<i>Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert</i>	SMD = -0,06 [-0,35; 0,23]	Kein Zusatz- nutzen belegt
Morbidität: Delir		
<i>Tage ohne Delir, Mittelwert</i>	RR = n.b. ^b OR = 1,22 [0,74; 1,99]; p = 0,4309	Kein Zusatz- nutzen belegt
Morbidität: Koma		
<i>Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden</i>	SMD = -0,22 [-0,51; 0,07]	Kein Zusatz- nutzen belegt
<i>Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden</i>	SMD = -0,03 [-0,40; 0,34]	
<i>Tage ohne Koma, Mittelwert</i>	RR = n.b. ^b OR = 1,41 [0,89; 2,22]; p = 0,1453	
Morbidität: Zeit bis zur Extubation		
<i>Zeit bis zur Extubation</i>	Median: 0,50 h vs. 0,67 h HR = 1,29 [0,86; 1,93]; p = 0,2124	Kein Zusatz- nutzen belegt
Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation		
<i>Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung</i>	Median: 8,31 Tage vs. 9,50 Tage HR = 1,22 [0,88; 1,69]; p = 0,2303	Kein Zusatz- nutzen belegt
<i>Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung</i>	SMD = 0,12 [-0,13; 0,37]	
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
<i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i>	71/150 (47,3 %) vs. 53/151 (35,1 %) RR = 1,37 [1,04; 1,80]; p = 0,0279	Kein Zusatz- nutzen belegt
<i>Schwerwiegende UE</i>	9/150 (6,0 %) vs. 6/151 (4,0 %) RR = 1,52 [0,53; 4,36]; p = 0,4162	
<i>Schwere UE</i>	11/150 (7,3 %) vs. 7/151 (4,6 %) RR = 1,59 [0,61; 4,17]; p = 0,3312	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>	3/150 (2,0 %) vs. 0/151 (0,0 %) RR = n.b. ^b ; OR = n.b. ^b	
<p>BPS: Behavioral Pain Scale; GCS: Glasgow Coma Score; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Square Mean Difference); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference); SOC: System Organ Class; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Da die Annahme der Proportional Hazards für die Analyse zu 24 Stunden verletzt ist, sollten die Schätzer mit Vorsicht interpretiert werden.</p> <p>b: Modell ist nicht konvergiert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zulassungsstudie SED001 zeigten sich mit Isofluran (Sedaconda) im Vergleich zu Propofol folgende Effekte:

- Kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Mortalität.
- Im **Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen** zum Zeitpunkt 24 Stunden ein numerischer, obgleich nicht signifikanter Vorteil und zum Zeitpunkt 48 Stunden **ein bedeutender, statistisch signifikanter Vorteil** von Isofluran, woraus sich zusammengekommen ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten lässt.
- Keine relevanten Unterschiede in anderen Morbiditätsendpunkten.
- Keine relevanten Unterschiede bezüglich der unerwünschten Ereignisse und als inhalativer Wirkstoff ein günstiges Sicherheitsprofil.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) bietet Isofluran als inhalativ verabreichter Wirkstoff wesentliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteile gegenüber intravenös verabreichten Sedativa. Diese liegen in einem schnellen Wirkungseintritt, einem raschen Erwachen nach Reduktion der Dosierung und einer daraus resultierenden guten Steuerbarkeit der Sedierungstiefe. Bereits vor der Zulassung von Sedaconda wurde Isofluran im *Off-label-use* für die Sedierung mechanisch beatmeter Patienten während der Intensivtherapie eingesetzt und hierfür in den relevanten Leitlinien empfohlen. Mit Sedaconda ist Isofluran jetzt zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie zugelassen.

Die Zulassungsstudie SED001 ist die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda). Bei SED001 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativ verabreichtem Isofluran (Sedaconda) mit intravenös verabreichtem Propofol verglichen wird. Propofol stellt im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes dar, sodass die Studie SED001 für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) relevant ist. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der hohen Aussagekraft der Nachweise als Hinweis eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie SED001 zeigen im bedeutsamen 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. Daraus lässt sich zusammengenommen 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 verabreichten Sedativa wie Propofol zu pharmakodynamischen und/oder pharmakokinetischen Veränderungen im Rahmen der kritischen Erkrankung (höhere Verteilungsvolumina, veränderte Proteinbindung und verlängerte kontextsensitive und Eliminations-Halbwertszeit) und dadurch zu verlängerten Aufwachzeiten führen können. 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. 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 wieder möglich wird.

In zahlreichen früheren Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass eine inhalative Sedierung der intravenösen Sedierung u.a. bezüglich der Aufwachzeiten (Zeit bis zum Erwachen) überlegen ist. Dementsprechend wird die inhalative Sedierung mit dem Wirkstoff Isofluran in den relevanten Leitlinien seit dem Jahr 2005 empfohlen (bislang *Off-label-use*). Pharmakologisch lässt sich die verkürzte Zeit bis zum Erwachen im Vergleich zu intravenösen Sedativa mit der sehr geringen Metabolisierungsrate von 0,2 % und der raschen Eliminierung des volatilen Wirkstoffs über die Lunge erklären. Die Resultate im Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen aus der hochwertigen RCT SED001 belegen diesen bedeutsamen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikanten Vorteil von Isofluran (Sedaconda) gegenüber der intravenösen Standardtherapie Propofol.

In allen anderen Endpunkten zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Isofluran und Propofol. Damit steht dem signifikanten, bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil von Isofluran in der Zeit bis zum Aufwachen kein 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 *Off-label-use* für die Sedierung von mechanisch beatmeten Patienten im intensivmedizinischen Bereich gut dokumentiert und bekannt ist.

Zusammengenommen zeigen die Daten der Zulassungsstudie SED001 mit einer kürzeren Zeit bis zum Erwachen einen bedeutsamen, signifikanten Vorteil zugunsten von Isofluran (Sedaconda) gegenüber Propofol. Diesem Vorteil steht kein Nachteil entgegen, auch nicht bei den unerwünschten Ereignissen. Somit wird ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Entsprechend der Zulassung von Sedaconda umfasst die Zielpopulation mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen. Die Zielsedierungstiefe liegt dabei im RASS-Bereich von -1 bis -4 . Sedaconda darf nur bei Patienten mit endotrachealer Intubation oder Tracheostomie angewendet werden. Eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets ist somit als invasive Beatmung zu verstehen.

Sedaconda wird entsprechend der Indikation während der Intensivtherapie und somit ausschließlich im stationären Versorgungsbereich eingesetzt. Nur im stationären Behandlungssetting (ITS) ist gewährleistet, dass die Anforderungen an die Anwendung von Isofluran (Sedaconda) gemäß der Fachinformation erfüllt sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die invasiv/mechanische Beatmung stellt einen schwerwiegenden Eingriff dar, der als lebensrettende Maßnahme bei kritisch Kranken mit sehr unterschiedlichen Grunderkrankungen oder Verletzungen während einer Intensivtherapie durchgeführt wird.

Eine Sedierung wird von einem Großteil der invasiv/mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten während einer Intensivtherapie benötigt, um eine Verbesserung der Oxygenierungs- und/oder Ventilationsstörung, eine adäquate Synchronisierung mit dem Beatmungsgerät sowie eine ausreichende Tubustoleranz zu erzielen und eine Selbstextubation zu verhindern. Daneben sollen die Entwicklung respiratorischer und kardiovaskulärer Komplikationen wie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tachykardie, Stress und das Risiko von Angst-/Panikstörungen und kognitiver Dysfunktion vermieden werden.

Von besonderem Wert ist ein Arzneimittel, mit dem alle im Verlauf der Behandlung verordneten Zielsedierungstiefen rasch und leicht steuerbar erreicht werden können. Dabei sollten die Risiken von Toxizität und unerwünschten Nebenwirkungen auch bei Patienten mit eingeschränkter Organfunktion möglichst gering sein.

Gemäß Leitlinienempfehlung wurde Isofluran bereits viele Jahre vor der Zulassung von Sedaconda im *Off-label-use* für die Sedierung mechanisch beatmeter Patienten während der Intensivtherapie eingesetzt, da es zahlreiche Belege aus klinischen Studien dafür gab, dass der Wirkstoff wesentliche Vorteile gegenüber intravenös verabreichten Sedativa bietet. Diese liegen in einem schnellen Wirkungseintritt, einem raschen Erwachen nach Reduktion der Dosierung und einer daraus resultierenden guten Steuerbarkeit der Sedierungstiefe. Das Nebenwirkungsprofil ist auch bei Patienten mit eingeschränkter Organfunktion günstig, da Isofluran zu lediglich 0,2 % hepatisch verstoffwechselt wird und die Elimination unabhängig von Organfunktionen durch aktive Abatmung erfolgt.

Mit Sedaconda ist Isofluran jetzt zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie zugelassen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie.	~146.418 – 218.535
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Nicht quantifizierbar	~146.418 – 218.535
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie.	296,97 bis 1.286,87 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell verschieden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Therapiekosten werden die Angaben auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer von 3,8 Tagen bezogen. Es werden nur die Arzneimittelkosten dargestellt. Sämtliche (Zusatz-)Kosten für die Anwendung des Arzneimittels werden im Rahmen des Fallpauschalenkatalogs anhand von <i>Diagnosis Related Groups</i> (DRG) erstattet. Die relevanten DRGs sind patientenindividuell verschieden.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie.	Propofol	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	42,22 bis 520,12 €
		Midazolam		23,93 bis 151,92 €
		Dexmedetomidin		129,71 bis 806,00 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell verschieden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Therapiekosten werden die Angaben auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer von 3,8 Tagen bezogen. Es werden nur die Arzneimittelkosten dargestellt. Sämtliche (Zusatz-)Kosten für die Anwendung der Arzneimittel werden im Rahmen des Fallpauschalenkatalogs anhand von Diagnosis Related Groups (DRG) erstattet. Die relevanten DRGs sind patientenindividuell verschieden.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fachinformation von Sedaconda beschrieben.

Isofluran (Sedaconda) darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das vertraut ist mit der Behandlung mechanisch beatmeter Patienten, dem Applikationssystem Sedaconda *Anaesthetic Conserving Device* (ACD), sowie den pharmakodynamischen Eigenschaften von Isofluran.

Isofluran darf nur in einer angemessen ausgestatteten Umgebung von Personal, das im Umgang mit Inhalationsanaesthetika ausgebildet ist, angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation von Sedaconda).

Isofluran (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.

Während der Sedierung sollte die klinische Beurteilung der Sedierungstiefe mit einer validierten klinischen Sedierungsskala, wie z.B. der RASS, zur Steuerung der Dosis verwendet werden. Es sollten medizinische Geräte zur Messung der abgegebenen und endtidalen Isofluran-Konzentrationen zur Verfügung stehen.

Das Vorfüllen und die Bolusgabe sind niemals manuell durchzuführen. Es ist der Gebrauchsanleitung, die dem Applikationssystem Sedaconda ACD beiliegt, zu folgen.

Die **Dosierung** von Isofluran (Sedaconda) ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation ausführlich beschrieben. Isofluran (Sedaconda) ist zur Inhalation bestimmt. Bei Erwachsenen ist zunehmendes Alter mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Isofluran verbunden. Daher kann der erforderliche Dosisbedarf bei älteren Patienten geringer sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Isofluran (Sedaconda) sollte bei Patienten mit Zirrhose, einer Virushepatitis oder einer anderen vorbestehenden Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit von Isofluran (Sedaconda) bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Eine **Gegenanzeige** besteht bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Isofluran oder andere halogenierte Inhalationsanästhetika. Isofluran (Sedaconda) darf ebenso nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter erblich bedingter Neigung zu maligner Hyperthermie.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Isofluran (Sedaconda) gehen aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation hervor und betreffen insbesondere maligne Hyperthermie, Hyperkaliämie und allgemeine Aspekte.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Isofluran (Sedaconda) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Isofluran (Sedaconda) sollte bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt. Es ist nicht bekannt, ob Isofluran oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Da viele Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen, ist bei Anwendung von Isofluran bei stillenden Müttern Vorsicht geboten. Es liegen keine Daten zur Fertilität bei der Anwendung beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität.