

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isofluran (Sedaconda®)

Sedana Medical Germany GmbH

Modul 3 A

*Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener
Patienten während der Intensivtherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: OPS-Codes für die maschinelle Beatmung und Art des Zugangs	19
Tabelle 3-2: Überblick über die identifizierten Studien zum Anteil sedierter Patienten an den beatmeten Patienten	25
Tabelle 3-3: Abschätzung der Entwicklung der Fallzahlen invasiv/mechanischer Beatmung und Sedierung bis zum Jahr 2026	26
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	58
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die RASS. Übersetzt in Anlehnung an Sessler et al., 2002 (9).....	12
Abbildung 3-2: Anzahl der Fälle erwachsener Patienten mit invasiver Beatmung von 2010 bis 2020. Eigene Darstellung, Quelle: (69)	21
Abbildung 3-3: Anzahl der Fälle invasiver Beatmung erwachsener Patienten in Abhängigkeit von der Altersgruppe. Eigene Darstellung, Quelle: (69).....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACD	Anaesthetic Conserving Device
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AVP	Apothekenverkaufspreis
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
DAS-Leitlinie	S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“
DESTATIS	Deutsches Bundesamt für Statistik
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DRG	Diagnosis Related Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alii
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HME	Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher
ITS	Intensivtherapiestation
IU	International Unit
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PZN	Pharmazentralnummer
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standardarbeitsanweisung
TTM	Targeted Temperature Management
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda®) lautet: „Sedaconda wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet.“ (1). Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin.

Im deutschen Versorgungskontext stellt im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet dar (siehe Abschnitt 3.1.2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 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 (2). 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.“ (1)).

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.

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 (3).

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 (3-22).

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der zVT dienten die Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2021-B-030) vom 12.04.2021, Dokumente zur Zulassung von Sedaconda sowie allgemein anerkannte Leitlinien und Therapieempfehlungen sowie weitere Publikationen und Fachliteratur. Dabei erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche nach Leitlinien, Therapieempfehlungen und SOPs zu dem vorliegenden Anwendungsgebiet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sedana Medical AB. Fachinformation Sedaconda, Stand September 2021. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Isofluran, Beratungsanforderung 2021-B-030, 12. April 2021. 2021.
3. 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.
01.11.2021.

Zugriffsdatum:

4. Helios Klinikum Erfurt. SOP Analgosedierung (2019). Verfügbar unter: <https://www.helios-gesundheit.de/kliniken/erfurt/unsere-fachbereiche/anaesthesie/fortbildung-lehre-forschung-sops/sops-der-kans/analgesiedierung/>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
5. Kliniken Nordoberpfalz AG. Verfahrensweisung Analgosedierung beim intubierten Patienten. 2019.
6. Universitätsklinikum Regensburg. Analgosedierung beim intubierten Patienten (2009). Verfügbar unter: <https://www.ukr.de/imperia/md/content/kliniken-institute/innere-medicin-i/sops/intensiv-undnotfallmedizin/nt-anal.pdf>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
7. 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.
8. Elisabeth Krankenhaus Dorsten. SOP Inhalative Sedierung. 2019.
9. SLK-Kliniken Heilbronn GmbH. SOP Analgesie und Sedierung. 2018.
10. SLK-Kliniken. Zentrum für AINS, Klinikum am Gesundbrunnen. Verfahrensweisung Analgosedation. 2021.
11. Flensburger Kliniken. Flensburger Leitlinien für die Anästhesie. 2018.
12. Schwarzwald-Baar Klinikum. Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin. SOP Sedierung auf ICU. 2020.
13. EvK Castrop-Rauxel. SOP Analgosedierung auf der Intensivstation 2018.
14. Christophorus Kliniken Coesfeld Dülmen Nottuln. Verfahrensweisung Analgosedierungsmanagement beim Erwachsenen. 2020.
15. BG Klinikum Duisburg. Standard Analgosedierung auf der Intensivstation. 2018.
16. Stiftung Hospital Zum Heiligen Geist. Verfahrensweisung Sedierung, Delir, Schmerz, Agitation. 2021.
17. Klinikum Memmingen. SOP Analgesie, Sedierung und Delirmanagement. 2020.
18. Universitätsklinikum des Saarlands. Arbeitsanweisung Analgesie, Sedierung und Delirtherapie. 2019.
19. Universitätsklinikum Düsseldorf. Verfahrensweisung Sedierung, Analgesie und Delirmanagement. 2019.

20. Vivantes Klinikum Spandau. SOP Analgosedierung. 2021.
21. Klinikum Westmünsterland. Verfahrensanweisung Analgosedierung. 2017.
22. St Marienkrankenhaus Ludwigshafen. Analgosedierung Operative Intensivstation. 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet und inhalativ verabreicht. Dabei darf die Anwendung von Sedaconda nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit gesicherten Atemwegen erfolgen (1). Eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets ist somit als invasive Beatmung zu verstehen.

Die invasive/mechanische Beatmung stellt einen schwerwiegenden Eingriff dar, der als lebensrettende Maßnahme bei kritisch Kranken mit sehr unterschiedlichen Grunderkrankungen oder Verletzungen durchgeführt wird, insbesondere wenn eine akute respiratorische Insuffizienz vorliegt.

Gemäß der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ gibt es keine einheitliche, international etablierte Definition für die akute respiratorische Insuffizienz (2). Allgemein spricht man von einer respiratorischen Insuffizienz, wenn die pulmonale Sauerstoffaufnahme des betroffenen Patienten so stark beeinträchtigt ist, dass eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes und/oder der Organe bzw. eine ausreichende Elimination von Kohlenstoffdioxid nicht mehr gewährleistet ist. Als klinisches Leitsymptom gilt dabei die Tachypnoe (Atemfrequenz > 35/min), neben der Abnahme des Atemzugvolumens und dem Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, gefolgt von Dyspnoe und Zyanose. Als weitere Indikation für die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung gelten daneben die Störung des Bewusstseins (Somnolenz und psychomotorische Unruhe/Delir), Tachykardie und hypertensive Entgleisung sowie eine Hypersalivation.

Entwickelt wurde die Leitlinie insbesondere für Patienten mit akutem Lungenversagen (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), Lungenödem und akutem hyperkapnischem Versagen im Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Empfehlungen für eine invasive Beatmung werden ausgesprochen für Patienten mit schwerem ARDS sowie für polytraumatisierte Patienten mit Apnoe oder Schnappatmung. Im klinischen Alltag erfolgt eine invasive Beatmung von Patienten aufgrund der subjektiven Annahme der Behandelnden, dass eine letztlich unscharf definierte, akute hypoxämische/hyperkapnische respiratorische Insuffizienz im Sinne einer Störung der Ventilation und Oxygenierung vorliegt. Die Prognose des

invasiv beatmeten, kritisch kranken Patienten wird entscheidend durch die zugrundeliegende Erkrankung oder Verletzung bestimmt (2).

Schmerz, Unruhe und Delir von Patienten auf der Intensivstation gelten als behandlungsbedürftig (3, 4). Nicht-pharmakologische Interventionen wie die Optimierung der Einstellungen des Beatmungsgeräts und die beruhigende Ansprache des mechanisch beatmeten Patienten sind selten ausreichend, um das Risiko schwerwiegender Angstzustände, der Entwicklung respiratorischer oder kardiovaskulärer Komplikationen oder der Entfernung des Beatmungsschlauchs durch den Patienten zu minimieren (3, 5). Die Sedierung ist in diesem Zusammenhang ein Verfahren, welches nicht nur die Patientensicherheit und den Patientenkomfort gewährleistet, sondern auch negativen Erinnerungen bezogen auf Schmerzen, Stress, Schlafstörungen, Lärm, Angst und Hilflosigkeit vorbeugt (6). Sie spielt daher im intensivmedizinischen Bereich eine wichtige Rolle und wird von einem Großteil der invasiv/mechanisch beatmeten Patienten benötigt (7, 8). Dies zeigt sich nicht zuletzt darin, dass mehr als 75 % aller kontrolliert oder assistiert beatmeten Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Substanzen mit sedierendem Haupt- oder Nebenwirkungsprofil erhalten (4).

Unter einer Sedierung wird eine Dämpfung von Funktionen des zentralen Nervensystems verstanden, die als eine graduale Abnahme der Ansprechbarkeit und der Reaktion auf physische Stimulation durch den Patienten gemessen wird. Die meistverwendete, validierte Sedierungsskala mit den besten psychometrischen Eigenschaften ist die *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) (9-11). Die RASS ist eine Skala mit 10 Stufen, die von aggressivem Verhalten (RASS +4) bis zu Koma/Narkose (RASS -5) reicht (s. Abbildung 3-1).

Score	Bedeutung
+4	aggressiv
+3	sehr unruhig
+2	unruhig
+1	ruhelos
0	wach und ruhig
-1	schläfrig
-2	leichte Sedierung
-3	moderate Sedierung
-4	tiefe Sedierung
-5	nicht aufweckbar

Abbildung 3-1: Die RASS. Übersetzt in Anlehnung an Sessler et al., 2002 (9)
Die Intensität der Einfärbung spiegelt das Ausmaß der Agitation wider (eigene Darstellung).

Die benötigte Sedierungstiefe invasiv/mechanisch beatmeter Patienten ändert sich im Verlauf der Behandlung. In den ersten Tagen benötigt ein signifikanter Anteil der Patienten eine tiefere Sedierung, die einem RASS ≤ -3 entspricht (5). Die Tolerierung der invasiv/mechanischen Beatmung ist besonders wichtig, zumal die Patienten in dieser Phase häufig viele diagnostische und therapeutische Verfahren durchlaufen. Dies trifft besonders auf Patienten mit ARDS zu, welches durch bakterielle oder virale Infektionen (z. B. *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19)), Traumata oder Sepsis verursacht werden kann (12-14). Ebenso benötigen komatöse Patienten, die einen Herzstillstand erlitten haben und mit gezieltem Temperaturmanagement (*targeted temperature management* (TTM)) behandelt werden, eine tiefe Sedierung. Durch die Sedierung für die Dauer der TTM-Behandlung von 24 bis 48 Stunden wird bei diesen Patienten das Kältezittern (*Shivering*) vermieden und der Sauerstoffverbrauch gesenkt (15, 16).

Charakterisierung der Zielpopulation

Entsprechend der Zulassung von Sedaconda umfasst die Zielpopulation mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen (1). Die Zielsedierungstiefe liegt dabei im RASS-Bereich von -1 bis -4 . Sedaconda darf nur bei Patienten mit endotrachealer Intubation oder Tracheostomie angewendet werden (1). 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 Behandlungsetting (ITS) ist gewährleistet, dass die Anforderungen an die Anwendung von Isofluran (Sedaconda) gemäß der Fachinformation erfüllt sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aktuelle therapeutische Möglichkeiten

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, (4)) für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie herangezogen. Diese Leitlinie wurde federführend von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für

Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) unter Einbeziehung einer Reihe weiterer Fachgesellschaften erstellt.

Die DAS-Leitlinie 2020 wurde vor der Zulassung von Sedaconda erstellt und beschreibt, dass für die Sedierung mechanisch beatmeter Patienten im intensivmedizinischen Bereich ausschließlich intravenös zu verabreichende Arzneimittel zugelassen sind, inhalative Sedativa aber im *Off-label-use* verwendet werden. Gemäß der Leitlinie können Patientinnen und Patienten, die über einen endobronchialen Tubus oder eine Trachealkanüle invasiv beatmet werden, für ein Sedierungsziel von RASS ≤ -2 auch inhalativ sediert werden (4). Die inhalative Sedierung wird in der DAS-Leitlinie 2020 als zweite Option nach Propofol aufgeführt.

Das intravenös zu verabreichende Sedativum Propofol ist ausdrücklich für die Sedierung beatmeter Patienten zugelassen (17). Gemäß DAS-Leitlinie 2020 ist Propofol zum Erreichen jeder Zielsedierungstiefe (RASS -1 bis -4) geeignet und soll bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu sieben Tagen bevorzugt erwogen werden, wobei gemäß Fachinformation eine Limitierung auf sieben Tage sowie eine Dosisbegrenzung von höchstens 4 mg/kg Körpergewicht/h besteht (4, 17). Die Sedierungspraxis auf deutschen ITS wird durch Standardarbeitsanweisungen (SOPs) reguliert. Propofol ist entsprechend der Leitlinienempfehlung typischerweise die erste Option zur Sedierung von erwachsenen, invasiv/mechanisch beatmeten Patienten, wie aus den SOPs einer Vielzahl von Kliniken in ganz Deutschland hervorgeht (18-36). Somit stellt Propofol im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Sedierung während der Intensivtherapie bei invasiv/mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten dar.

Mit der Anwendung von Propofol, welches als Emulsion kontinuierlich verabreicht wird, können jedoch ernsthafte Risiken verbunden sein, einschließlich der Hyperlipidämie und des Propofol-Infusionssyndroms, einer seltenen, aber potentiell letalen Nebenwirkung (37). Eine Akkumulation des Wirkstoffs bzw. der Abbauprodukte kann insbesondere bei kritisch kranken Patienten zu verlängerten Aufwachzeiten führen (38).

Neben Propofol führt die DAS-Leitlinie 2020 weitere Optionen zur intravenösen Sedierung von Patienten auf der ITS auf, welche im Gegensatz zu Propofol nicht ausdrücklich für invasiv/mechanisch beatmete Patienten indiziert sind: Benzodiazepine, Etomidat, Barbiturate, α -2-Agonisten und Ketamin.

Aus der Substanzgruppe der Benzodiazepine wurde in Deutschland im intensivstationären Bereich bislang hauptsächlich Midazolam eingesetzt (39). Gemäß der Leitlinie 2020 wirken Benzodiazepine anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral relaxierend sowie sedierend-hypnotisch. Sie besitzen eine große therapeutische Breite, zeigen aber auch einen *Ceiling*-Effekt. Ein Abhängigkeitspotential besteht auch bei therapeutischen Dosierungen und führt zur Gefahr der Entwicklung einer Entzugssymptomatik. In der DAS-Leitlinie 2020 wird die kontinuierliche Gabe von Midazolam explizit nicht mehr empfohlen, weil ohne strenges Monitoring die Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten besteht. Daher sollte für Midazolam wenn überhaupt eine bolusweise Applikation in Betracht gezogen werden und die Dosierung streng nach Sedierungsmonitoring gesteuert werden, weil in der Leitlinie die Evidenz in Bezug

auf den Verzicht von Midazolam zur tiefen Sedierung als eindeutig bewertet wird: Eine kontinuierliche Midazolamgabe geht mit einem deutlich schlechteren Outcome einher. Insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit ergeben sich bei kontinuierlicher Gabe von Midazolam zur tiefen Sedierung unter anderem verlängerte Verweil- und Beatmungsdauern. Darüber hinaus wird der Einsatz von Midazolam zur Sedierung auf der Intensivstation hinsichtlich Delir, posttraumatischer Belastungsstörung, Angst, Depression und kognitiver Dysfunktion sehr kritisch bewertet (4).

Der α -2-Agonist Dexmedetomidin ist nicht für das Erreichen aller Sedierungstiefen geeignet. Das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt sich für die intensivmedizinische Sedierung auf Sedierungstiefen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlauben ($RASS \geq -3$) (40). Der Wirkstoff ist daher insbesondere in den ersten Tagen einer mechanischen Beatmung häufig nicht ausreichend, sodass auf weitere Sedativa zurückgegriffen wird, um die Risiken einer zu geringen Sedierung zu vermeiden (5). Nach der DAS-Leitlinie 2020 sollten α -2-Agonisten zur vegetativen Dämpfung und Stressreduktion intensivmedizinisch behandelter Patienten eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B), nicht zur moderaten oder tiefen Sedierung (4). Verglichen mit anderen intravenös verabreichten Sedativa ist die Verwendung von Dexmedetomidin zudem mit einer erhöhten Inzidenz von Bradykardie, Hypotonie und Asystolie verbunden (5).

Bei allen intravenös verabreichten Sedativa ist die begleitende Behandlung zur Analgesie unvermeidlich. Die DAS-Leitlinie 2020 empfiehlt, dass zur Analgesie bei intensivmedizinisch behandelten Patienten in erster Linie eine Opioid-basierte Therapie verwendet werden sollte (Empfehlungsgrad B). In Deutschland wird dabei Sufentanil inzwischen signifikant häufiger zur systemischen Analgesie im Zeitraum bis zu 72 h eingesetzt als Fentanyl (39). Opioide können ernsthafte Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Atonie, Atemdepression und Hypotonie, haben und den Aufenthalt des kritisch kranken Patienten auf der ITS verlängern (41).

Therapeutischer Bedarf

Patienten, für die eine invasiv/mechanische Beatmung angezeigt ist, leiden häufig unter akuter Luftnot und befinden sich aufgrund der Oxygenierungs- und Ventilationsstörung in Lebensgefahr. Eine Sedierung wird von einem Großteil der mechanisch beatmeten Patienten benötigt, da die Intubation/Tracheostomie bei wachen Patienten nicht möglich ist. Die notwendigen Prozeduren zur Schaffung der gesicherten Atemwege können schwerwiegende Angstzustände auslösen, die die Entwicklung respiratorischer oder kardiovaskulärer Komplikationen nach sich ziehen. Außerdem kann es dazu kommen, dass der aufgeregte Patient den Beatmungsschlauch selbst entfernt, was zu einer Sauerstoffunterversorgung führen kann. Diese Risiken werden durch eine Sedierung minimiert (3, 5, 7). Eine Sedierung unterstützt weiterhin die Synchronisation von mechanischer Beatmung und Spontanatmung, wodurch eine Schädigung der Lunge durch den bei der mechanischen Beatmung ausgeübten Druck verhindert wird (42). Die erforderliche Sedierungstiefe kann sich im Verlauf der Behandlung ändern. In den ersten Tagen benötigt ein signifikanter Anteil der Patienten eine tiefere Sedierung ($RASS \leq -3$) (5). Eine zu tiefe Sedierung ist hingegen mit negativen Langzeitfolgen wie einer

erhöhten Mortalität, kognitiver Dysfunktion bzw. Delir und psychologischen Komplikationen assoziiert (43). Daher ist eine gute Steuerbarkeit der durch das Sedativum erzielten Sedierungstiefe von großer Bedeutung.

Mitunter leiden mechanisch beatmete Patienten auf der ITS unter multiplem Organversagen. Dies stellt die Sedierungspraxis vor eine weitere Herausforderung, denn durch eine herabgesetzte Funktion von Leber und Niere kann es zu einer Verzögerung des hepatischen Abbaus und der renalen Elimination mit vermehrter Akkumulation intravenös verabreichter Sedativa kommen. In der Folge werden Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der Sedierung schwerer vorhersagbar, sodass sich die Beatmungszeit sowie die Verweildauer auf der ITS verlängern können (44-47).

In der Gesamtschau ist ein Arzneimittel von besonderem Wert, 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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Isofluran

Isofluran wurde bereits viele Jahre vor Zulassung von Sedaconda zur Sedierung invasiv beatmeter Patienten während der Intensivtherapie angewendet und von den relevanten Leitlinien empfohlen, da es die oben beschriebenen Anforderungen in einem hohen Maß erfüllt (4, 48-50).

Das Ausmaß und damit die Tiefe der Sedierung mit dem volatilen Wirkstoff ist dosisabhängig und aufgrund des schnellen Wirkungseintritts sowie der raschen Erholung nach Reduktion der Dosierung besonders gut steuerbar. Tägliche Aufwachtests, die die Gefahren einer zu tiefen Sedierung verringern können, werden durch die gute Steuerbarkeit der Sedierungstiefe mit Isofluran vereinfacht (51, 52). Das Monitoring der Wirkstoffkonzentration ist über die Atemluft mittels Narkosegasmonitoring möglich, und durch die Überwachung der endtidalen Konzentration kann eine Übersedierung effizient vermieden werden (48, 53). Ein weiterer Vorteil gegenüber den intravenös verabreichten Wirkstoffen besteht darin, dass die Elimination beim Ausatmen über die Lunge erfolgt, ohne dass es zu einer Akkumulation oder verlängerten Wirkdauer kommt. Nur 0,2 % des Wirkstoffs Isofluran werden verstoffwechselt, wohingegen die intravenös verabreichten Sedativa Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin in einem hohen Maße einem hepatischen Abbau unterliegen: Midazolam zu etwa 30 bis 60 %, Propofol zu über 60 % und Dexmedetomidin zu ca. 95 % (54-59). Auch die Nieren werden kaum durch einen Abbau von Isofluran belastet (60). Die Elimination von Isofluran über die Lunge stellt somit einen Vorteil gegenüber den intravenös verabreichten Wirkstoffen dar.

Die Sicherheit von Isofluran als Sedativum wurde in mehreren klinischen Studien belegt und gilt als gut dokumentiert (48, 61-63); das Nebenwirkungsprofil von Isofluran in hoher, für eine Narkose ausreichender Dosierung ist aus der jahrzehntelangen Verwendung als Inhalationsanästhetikum bekannt (54).

Ein weiterer vorteilhafter Aspekt ergibt sich aus der leichten analgetischen Wirkung von Isofluran. Für die Analgesie mechanisch beatmeter Patienten werden zumeist Opiode eingesetzt, die die Risiken für eine Atemdepression und eine Hypotonie steigern. Eine erniedrigte gastrointestinale Motilität in Folge einer Opioidbehandlung kann zu ernsthaften Schwierigkeiten bei der Ernährung der Patienten führen (6). Die inhalative Sedierung hat das Potential, die notwendige Gabe von Opioiden zur Analgesie zu senken (13).

Begleitend zur DAS-Leitlinie 2020 wurde ein Addendum veröffentlicht, welches eine Expertenmeinung zur Sedierung von COVID-19-Patienten in der Intensivmedizin enthält (64). Im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie wurde über eine Ressourcenknappheit bezüglich intravenös verabreichter Sedativa berichtet (13, 64, 65). Die Zulassung von Isofluran (Sedaconda) erweitert das Spektrum der Therapieoptionen für eine Sedierung und beugt damit einer Knappheit von Sedativa im deutschen Versorgungskontext vor. Insbesondere wird im Addendum zur DAS-Leitlinie 2020 ausgeführt, dass eine tiefe Sedierung bei COVID-19-Patienten mit Propofol oder inhalativer Sedierung als gleichwertiger Option durchgeführt werden kann (64).

Darüber hinaus verfügt Isofluran über weitere pharmakologische Eigenschaften, die es auch vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie als wertvolle Therapiealternative erscheinen lassen (13): Der Wirkstoff besitzt bronchodilatatorische Eigenschaften, die sich im Falle eines akuten Lungenversagens oder ARDS, wie es beispielsweise durch COVID-19 hervorgerufen werden kann, positiv auf die Oxygenierung und den Krankheitsverlauf auswirken könnten (66).

Isofluran ist in Deutschland bereits seit 1984 zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose zugelassen (67). Historisch war die Verwendung von Isofluran für die Sedierung im intensivmedizinischen Bereich aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets zur Narkose und aus medizintechnischen Gründen stark eingeschränkt. Gemäß Leitlinienempfehlung wurde Isofluran dennoch 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 Untersuchungen dafür gab, dass der Wirkstoff wesentliche Vorteile gegenüber intravenös verabreichten Sedativa bietet (4, 48-50). Mit Sedaconda ist Isofluran jetzt zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie zugelassen (1).

Zusammenfassung und Fazit

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 Tachy-

kardie, 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 Untersuchungen dafür gab, dass der Wirkstoff wesentliche Vorteile gegenüber intravenös verabreichten Sedativa bietet (4, 48-50). 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran ist zugelassen zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Dabei ist Sedaconda ausschließlich zur Sedierung bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit gesicherten Atemwegen bestimmt (1). Eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets ist somit als invasive Beatmung zu verstehen. Sedaconda wird entsprechend der Indikation in der Intensivtherapie und somit ausschließlich im stationären Versorgungsbereich (ITS) eingesetzt.

Im Folgenden werden zunächst die Fallzahlen der invasiven Beatmung im vollstationären Bereich in Deutschland betrachtet, bevor auf den Anteil der sedierten Patienten bei invasiv/mechanischer Beatmung eingegangen wird. Die jährliche Fallzahl kann im Sinne einer

Inzidenz pro Jahr verstanden werden. Sie kann auch näherungsweise als Prävalenz mit Bezug auf ein Jahr interpretiert werden, da eine invasiv/mechanische Beatmung und eine Sedierung je nach Grunderkrankung oft nur für wenige Tage notwendig sind (4).

Fallzahlen zur invasiven Beatmung

In den deutschen Kodierrichtlinien 2020 wird die „maschinelle Beatmung“ wie folgt definiert: „Maschinelle Beatmung („künstliche Beatmung“) ist ein Vorgang, bei dem Gase mittels einer mechanischen Vorrichtung in die Lunge bewegt werden. Beatmung kann invasiv über eine Trachealkanüle oder einen Tubus erfolgen. Beatmung kann auch nichtinvasiv über ein Maskensystem erfolgen ...“ (68).

Der Begriff der maschinellen Beatmung umfasst hier folglich die invasive Beatmung wie auch nichtinvasive Verfahren. Weiterhin heißt es, dass die Dauer der Beatmung aufzuzeichnen ist und zusätzlich einer der in Tabelle 3-1 dargestellten Operationen- und Prozeduren-Schlüssel (OPS)-Codes für die Art des Zugangs angegeben werden muss. In Tabelle 3-1 sind die OPS-Codes für die Zugänge zu maschineller Beatmung zusammen mit der Art der Beatmung aufgeführt.

Tabelle 3-1: OPS-Codes für die maschinelle Beatmung und Art des Zugangs

OPS-Code	Art des Zugangs	Art der Beatmung ^a
5-311	Temporäre Tracheostomie	invasiv
5-312	Permanente Tracheostomie	invasiv
8-701	Einfache endotracheale Intubation	invasiv
8-704	Intubation mit einem Doppellumentubus	invasiv
8-706	Anlegen einer Maske zur maschinellen Beatmung	nichtinvasiv

^a Die Anwendung von Sedaconda kommt nur bei invasiver Beatmung in Frage.

Die Anzahl der Fälle, in denen Patienten eine invasive Beatmung erhalten, kann als Summe der Fälle, für die der OPS-Code 5-311, 5-312, 8-701 oder 8-704 angegeben wurde, errechnet werden. Der OPS-Code 8-706, das Anlegen einer Maske zur maschinellen Beatmung, fällt nicht in das Anwendungsgebiet von Sedaconda, da es sich um ein nichtinvasives Beatmungsverfahren handelt.

Es gibt darüber hinaus OPS-Codes, welche weitere Operationen und Prozeduren chiffrieren, die eine Beatmung und unter Umständen eine Sedierung beinhalten können, wie z. B. OPS-Code 5-351.12 (Mitralklappenersatz, offen chirurgisch, durch Xenotransplantat). Aus der Kodierung ist aber nicht unmittelbar abzuleiten, ob eine Beatmung und eine Sedierung stattgefunden haben. Deswegen werden derartige OPS-Codes im Folgenden nicht berücksichtigt.

Differenzierung der invasiven Beatmung nach Geschlecht und Alter

Die Fallzahlen nach OPS-Code wurden aus der Genesis-Online-Datenbank des Deutschen Bundesamts für Statistik (DESTATIS) extrahiert. Hier wurde die Tabelle mit dem Code 23141-

0102, „Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Operationen und Prozeduren (1-4-Steller Hierarchie)“, ausgewertet (69). Gewählt wurden die letzten elf verfügbaren Jahre (2010 bis 2020), beide Geschlechter, Altersgruppen ab 18 Jahren sowie die für das Anwendungsgebiet von Sedaconda relevanten OPS-Codes 5-311, 5-312, 8-701 und 8-704 (vgl. Tabelle 3-1). Patienten unter 18 Jahren werden nicht einbezogen, da Sedaconda nur für erwachsene Patienten zugelassen ist. Die Datenbasis ist die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik, DRG = *Diagnosis Related Groups*). Die Daten bilden die invasive Beatmung im vollstationären Bereich ab, häusliche Beatmung ist nicht erfasst. Dies deckt sich mit dem Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda): Sedaconda wird entsprechend der Indikation während der Intensivtherapie und somit ausschließlich im stationären Versorgungsbereich eingesetzt (1).

Die Auswertung der Fälle erwachsener Patienten mit invasiver Beatmung in den Jahren 2010 bis 2020 insgesamt, sowie differenziert nach Männern und Frauen, ist in Abbildung 3-2 gezeigt. Der niedrigste Wert der Gesamtzahl für beide Geschlechter liegt im Jahr 2010 mit 237.439 Fällen, der höchste Wert liegt im Jahr 2016 mit 259.036 Fällen. Die Gesamtzahl der Fälle schwankt um den Mittelwert von 248.004 Fällen (Standardabweichung 7.371), ein positiver oder negativer Trend ist nicht auszumachen (70).

Bei den Männern liegt der niedrigste Wert der invasiven Beatmung im Jahr 2010 mit 145.085 Fällen, der höchste Wert liegt im Jahr 2016 mit 160.334 Fällen. Die Gesamtzahl schwankt um den Mittelwert von 152.938 Fällen (Standardabweichung 5.036), ein positiver oder negativer Trend ist nicht auszumachen (70).

Bei den Frauen liegt der niedrigste Wert mit 92.324 Fällen ebenfalls im Jahr 2010, der höchste Wert mit 98.702 Fällen wie bei den Männern und der Gesamtzahl im Jahr 2016. Im Mittel liegt die Anzahl bei 95.054 Fällen (Standardabweichung 2.709). Auch hier ist kein positiver oder negativer Trend über den Zeitverlauf zu verzeichnen. Der Anteil der Frauen an allen Fällen der invasiven Beatmung liegt im Mittelwert bei 38,3 % (Standardabweichung 0,5 %) (70).

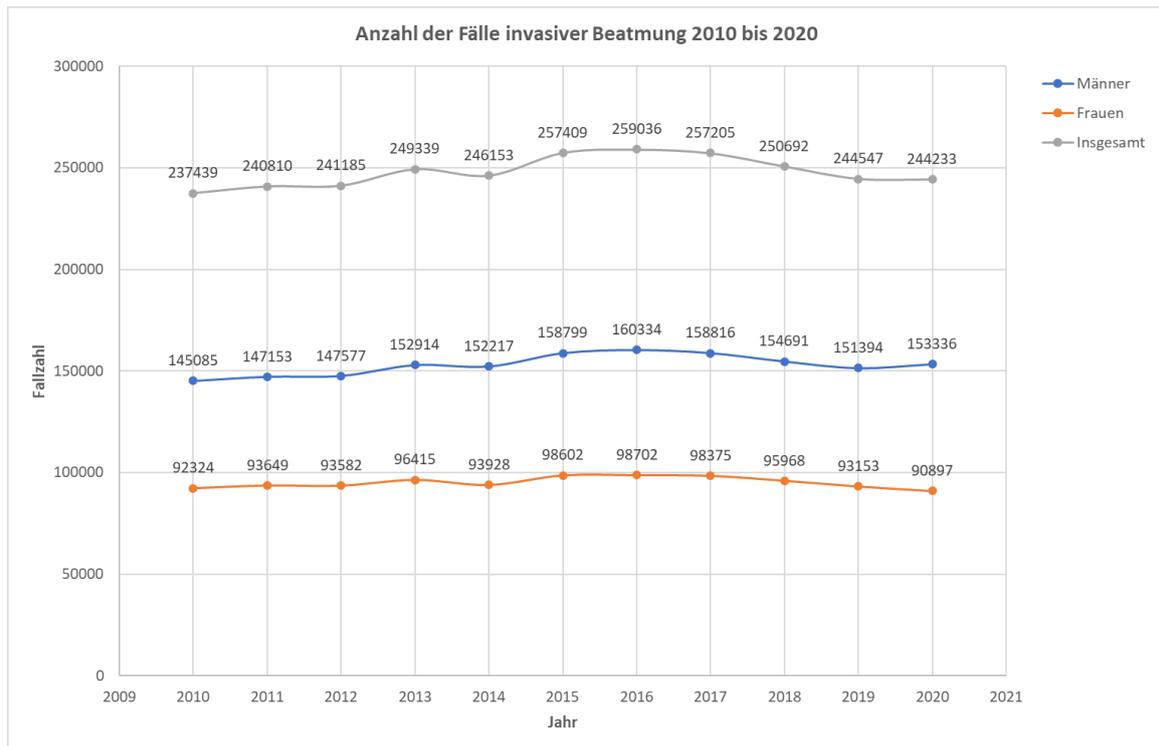


Abbildung 3-2: Anzahl der Fälle erwachsener Patienten mit invasiver Beatmung von 2010 bis 2020. Eigene Darstellung, Quelle: (69)

Für die Betrachtung der Altersverteilung bei Erwachsenen mit invasiver Beatmung werden exemplarisch die Daten des DESTATIS für das Jahr 2020 dargestellt; neuere Daten liegen nicht vor. Die Anzahl der Fälle in Abhängigkeit von der Altersgruppe ist in Abbildung 3-3 gezeigt. Es wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit für eine invasive Beatmung in der zweiten Lebenshälfte steigt. Die höchste Fallzahl mit einem Wert von 35.962 wurde in der Altersgruppe der 75- bis unter 80-Jährigen verzeichnet.

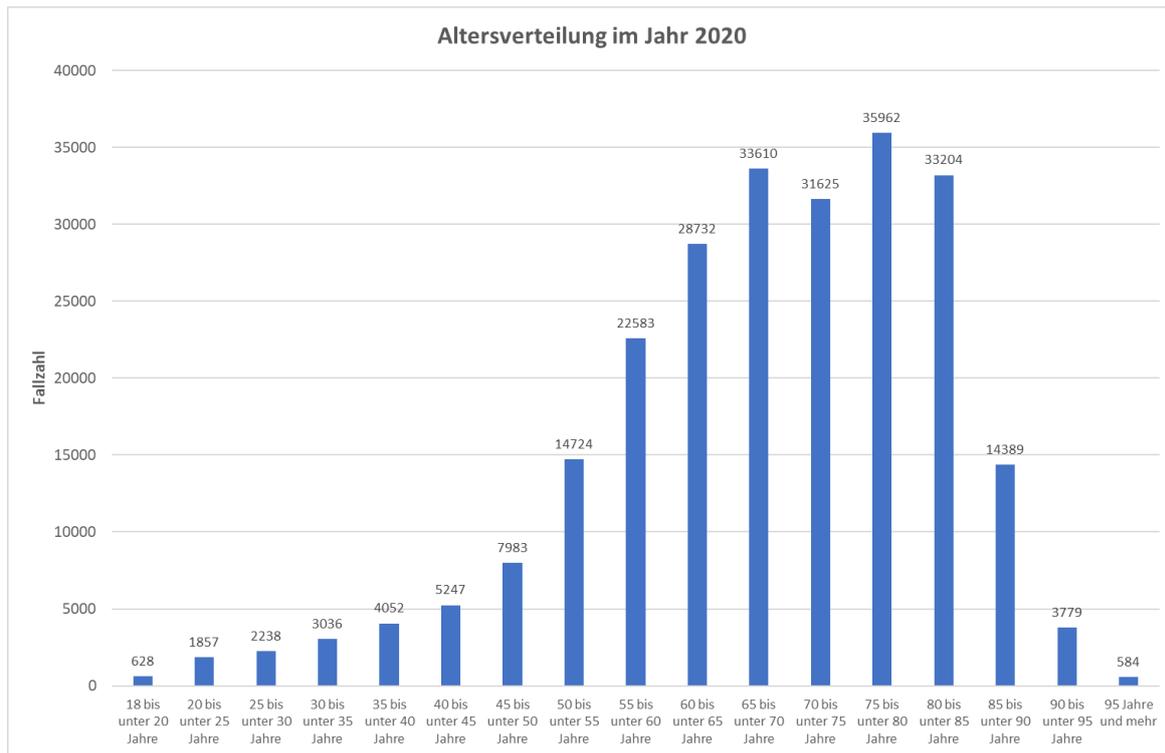


Abbildung 3-3: Anzahl der Fälle invasiver Beatmung erwachsener Patienten in Abhängigkeit von der Altersgruppe. Eigene Darstellung, Quelle: (69).

Betrachtung der Unsicherheit

Die dargestellte Anzahl der Fälle invasiver Beatmung für die Jahre 2010 – 2020 entstammt direkt offiziellen deutschen Quellen (DESTATIS). Dennoch ist die Zahl mit Unsicherheiten bezüglich der tatsächlichen Patientenzahl behaftet. Eine Überschätzung der Fallzahl ist zum einen dadurch möglich, dass ein Patient im Behandlungsverlauf mehrere Zugangsarten erhalten kann: Es kann zum Beispiel vorkommen, dass ein Patient nach endotrachealer Intubation und einer längeren Zeit der mechanischen Beatmung ein Tracheostoma erhält. Des Weiteren ist eine Überschätzung durch Doppelzählungen möglich, wenn ein Patient innerhalb eines Jahres in mehreren voneinander unabhängigen Fällen ins Krankenhaus eingewiesen und invasiv beatmet werden muss. Eine weitere Unsicherheit mit möglicher Überschätzung der Fallzahl ergibt sich aus der Vorgabe der deutschen Kodierrichtlinien, dass eine einfache endotracheale Intubation auch zum Offenhalten der oberen Atemwege ohne maschinelle Beatmung kodiert werden kann (68). Die oben aufgeführten Fallzahlen sind andererseits auch eine Unterschätzung der Fallzahl invasiver Beatmung, weil nur OPS-Codes für den invasiven Zugang berücksichtigt wurden. Andere Operationen und Prozeduren, welche ebenfalls eine invasive Beatmung einschließen können, wurden nicht einbezogen. Es bestehen somit Unsicherheitsfaktoren in beide Richtungen; die oben dargestellte Fallzahl wird in der Gesamtschau als plausibel erachtet.

Ende Februar 2020 griff die COVID-19-Pandemie auf Deutschland über und führte zu einem transienten Anstieg der Fallzahlen beatmungspflichtiger Patienten (13, 65).

Das Robert Koch-Institut (RKI) erfasst die Anzahl hospitalisierter COVID-19-Patienten seit der zehnten Kalenderwoche des Jahres 2020, welche den Beginn der Pandemie in Deutschland abbildet. Aus den Daten der Meldewochen lässt sich die kumulierte Zahl der Hospitalisierungen errechnen. Im gesamten Jahr 2020 wurden demnach 134.075 COVID-19-Patienten hospitalisiert (71). Die Anzahl der hospitalisierten Patienten gemäß RKI ist möglicherweise unterschätzt, da nicht für alle registrierten COVID-19-Fälle Angaben über die Hospitalisierung vorlagen (71). Andererseits sind in den Daten des RKI auch Personen unter 18 Jahren eingeschlossen – daraus ergibt sich eine Überschätzung der Anzahl erwachsener hospitalisierter COVID-19-Patienten, die aber als unwesentlich eingestuft werden kann, da der Anteil der Kinder und Jugendlichen an den hospitalisierten COVID-19-Patienten gering ist (72).

In den Daten des RKI ist jedoch nicht abgebildet, welcher Anteil der hospitalisierten COVID-19-Patienten invasiv beatmet wurde. Zur Abschätzung dieses Anteils wird auf eine Studie von Karagiannidis *et al.* zurückgegriffen, die an 10.021 an COVID-19 erkrankten, hospitalisierten, erwachsenen Patienten in 920 deutschen Krankenhäusern durchgeführt wurde, von denen 1.318 eine invasive Beatmung benötigten (73). Dies entspricht einem Anteil von 13,2 %. Überträgt man die Ergebnisse der Studie von Karagiannidis *et al.* auf die Gesamtzahl der hospitalisierten COVID-19-Patienten gemäß RKI, entspricht ein Anteil von 13,2 % insgesamt 17.698 Patienten, die im Jahr 2020 aufgrund einer COVID-19-Erkrankung invasiv beatmet werden mussten.

Die Publikation von Karagiannidis *et al.* wird aufgrund der großen Datenbasis (über 10.000 Patienten) als bestverfügbare Evidenz für den Anteil invasiv beatmeter Patienten unter den hospitalisierten COVID-19-Fällen in Deutschland erachtet, der Anteil von 13,2 % kann zumindest für den betrachteten Erhebungszeitraum (Frühjahr 2020) als adäquate Abschätzung erachtet werden. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit einer geringeren Patientenzahl von 6.637 Patienten in 853 deutschen Hospitälern im Zeitraum 1. Februar bis 15. April 2020 lag der Anteil invasiv mechanisch beatmeter Patienten unter den hospitalisierten COVID-19 Fällen bei 10,8 % und damit in einer vergleichbaren Größenordnung (74). Eine Übertragung der von Karagiannidis *et al.* ermittelten Werte auf die gesamte Dauer der Pandemie ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet, unter anderem, weil sich im Verlauf der Pandemie Veränderungen hinsichtlich der angewendeten Beatmungsverfahren ergaben (75). Präzisere Angaben für die Zahl der in Deutschland aufgrund von COVID-19 während einer Intensivtherapie invasiv beatmeten Patienten liegen nicht vor.

Aus den Daten des DESTATIS geht jedoch trotz der COVID-19-Pandemie keine Zunahme der Fallzahlen invasiver Beatmung für das Jahr 2020 im Vergleich zu den Vorjahren hervor (vgl. Abbildung 3-2). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass geplante Eingriffe, in deren Folge eine invasive Beatmung notwendig ist, zurückgestellt wurden, um Kapazitäten für die invasive Beatmung von COVID-19-Patienten vorzuhalten.

Zur Bestimmung der Zielpopulation von Isofluran (Sedaconda) wird daher angenommen, dass sich die Fallzahl für die invasive Beatmung in Deutschland auch für das Jahr 2021 und die Folgejahre unabhängig von der COVID-19-Pandemie im Bereich des langjährigen Mittelwerts der Jahre 2010 – 2020 (248.004 Fälle pro Jahr) bewegen wird.

Zahlen zur Sedierung bei invasiver/mechanischer Beatmung

In der Praxis benötigen nicht notwendigerweise alle invasiv/mechanisch beatmeten Patienten eine Sedierung (4, 8). Daher muss die oben hergeleitete Zahl der erwachsenen Patienten mit invasiv mechanischer Beatmung um den Anteil der Patienten gemindert werden, die zwar invasiv/mechanisch beatmet, aber nicht sediert werden.

DESTATIS erhebt die Anzahl invasiv/mechanisch beatmeter Patienten mit Sedierung nicht. Zudem gibt es in Deutschland derzeit kein Register, welches systematisch erhobene Zahlen über die Sedierungspraxis bei invasiv/mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten liefern würde. Das deutsche DRG-System besitzt zwar den OPS-Code 8-903, (Analgo-) Sedierung, dieser ist jedoch nur für Personen unter 18 Jahren und in Ausnahmefällen zu kodieren (76). Da das Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda) nur erwachsene Patienten umfasst, ist dieser Code für die Zielpopulation von Isofluran (Sedaconda) nicht relevant.

Basierend auf Studien aus den Jahren 1999 bis 2003 gibt die DAS-Leitlinie 2020 an, dass mehr als 75 % aller kontrolliert oder assistiert beatmeten Patienten eine Therapie mit Substanzen erhalten, die ein sedierendes Haupt- und/oder Nebenwirkungsprofil besitzen (4). Der aktuelle Anteil invasiv mechanisch beatmeter, erwachsener Patienten mit Sedierung soll im Folgenden aus der internationalen Literatur als bestverfügbarer Quelle abgeschätzt werden.

Eine einschlägige Publikation zur Praxis der Sedierung und Analgesie auf deutschen Intensivstationen stammt aus dem Jahr 2005 (77). Zum Anteil der sedierten Patienten unter den mechanisch beatmeten Patienten wird darin auf eine Studie in 16 europäischen Ländern verwiesen (78). Hier werden divergierende Zahlen zum Anteil der sedierten mechanisch beatmeten Patienten in den unterschiedlichen Ländern berichtet. So gaben 78 % der teilnehmenden Kliniken aus dem Vereinigten Königreich (UK) und Irland an, dass ≥ 75 % ihrer beatmeten Patienten eine Sedierung benötigen. Hingegen gaben 70 % der Teilnehmer aus Italien an, dass ≤ 75 % der mechanisch beatmeten Patienten eine Sedierung benötigen. Zahlen für Deutschland werden nicht genannt.

Aktuellere Studien mit Angaben zum Anteil der beatmeten Patienten mit Sedierung konnten nur für Länder außerhalb Europas identifiziert werden. Eine südkoreanische Studie basiert auf Krankenkassendaten, welche mehr als 99 % der Bevölkerung erfassen. Zwischen 2010 und 2014 wurden insgesamt 779.985 erwachsene Patienten auf Intensivstationen behandelt, 30,59 % dieser Patienten wurden mechanisch beatmet (79). Von den mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten erhielten 67,17 % Midazolam als Sedativum. Daneben wurden weitere Sedativa wie Diazepam, Lorazepam, Propofol und Ketamin eingesetzt. Da Mehrfachnennungen zur Anwendung von Sedativa möglich waren, lässt sich anhand der Publikation der Anteil der mechanisch beatmeten Patienten mit Sedierung nicht beziffern, aus dem Anteil der Patienten mit Midazolam lässt sich aber ableiten, dass der Anteil der mechanisch beatmeten Patienten mit

Sedierung mindestens 67 % beträgt. Aus einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2017 geht hervor, dass mehr als 85 % der mechanisch beatmeten Patienten eine Sedierung benötigen (8). Diese Zahl wird referenziert mit einer US-amerikanischen Studie, in der in 85 % von 18.050 Vier-Stunden-Intervallen während der mechanischen Beatmung Sedativa angewendet wurden (7).

Einen Überblick über die identifizierten Studien zur Sedierung beatmeter Patienten bietet Tabelle 3-2. Eine Einschränkung bezüglich dieser Quellen besteht darin, dass die Studien keine Daten aus Deutschland darstellen und somit nicht notwendigerweise den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln. Eine weitere Unsicherheit betrifft die Definition der mechanischen Beatmung, da in den internationalen Studien präzise Angaben zum Beatmungszugang fehlen.

Tabelle 3-2: Überblick über die identifizierten Studien zum Anteil sedierter Patienten an den beatmeten Patienten

Land	Prozentualer Anteil sedierter Patienten ^a	Studie
Europa		
Deutschland	keine Zahlenangabe	Martin <i>et al.</i> , 2005 (77)
UK und Irland	keine Zahlenangabe ^b	Soliman <i>et al.</i> , 2001 (78)
Italien	keine Zahlenangabe ^c	Soliman <i>et al.</i> , 2001 (78)
UK	keine Zahlenangabe	Richards-Belle <i>et al.</i> , 2016 (80)
Weltweit		
Südkorea	67 % der mechanisch beatmeten Patienten mit Midazolam sediert	Kim <i>et al.</i> , 2018 (79)
USA	Sedativa gegeben in 85 % von 18.050 Vier-Stunden-Intervallen der Sedierung	Weinert <i>et al.</i> , 2007 (7)
Kanada	> 85 % der Patienten sediert	Jerath <i>et al.</i> , 2017 (8)
a: ohne Nachkommastellen b: in 78 % der Kliniken benötigen ≥ 75 % der Patienten eine Sedierung c: in 70 % der Kliniken benötigen ≤ 75 % der Patienten eine Sedierung		

In der Gesamtschau wird anhand der oben dargestellten Publikationen abgeschätzt, dass der Anteil der invasiv mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten mit Sedierung insgesamt mindestens 67 % beträgt. Als Obergrenze wird ein Anteil von 100 % angesetzt – dies bildet den Fall ab, dass alle invasiv/mechanisch beatmeten Patienten sediert werden, auch wenn in der Praxis zwar die meisten, aber nicht notwendigerweise alle invasiv/mechanisch beatmeten Patienten eine Sedierung erhalten. Genauere Zahlen liegen nicht vor, insbesondere nicht für Deutschland. Bezüglich alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede liegen ebenfalls keine Informationen vor.

Es wird davon ausgegangen, dass die Spanne von 67 – 100 % für den Anteil invasiv/mechanisch beatmeter erwachsener Patienten mit Sedierung in der Größenordnung plausibel und auf Deutschland übertragbar ist.

Bei Anwendung der Spanne von 67 – 100 % für den Anteil der sedierten Patienten auf die oben dargestellte Zahl von 248.004 Fällen invasiver Beatmung im stationären Versorgungsbereich ergibt sich eine Spanne von 166.163 – 248.004 Patienten pro Jahr im Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda), der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während einer Intensivtherapie.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In den Jahren 2010 bis 2020 war für die Zahl der invasiv/mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten in Deutschland kein positiver oder negativer Trend über den Zeitverlauf zu verzeichnen (siehe Abbildung 3-2). Auch hinsichtlich des Anteils der invasiv/mechanisch beatmeten Patienten mit Sedierung (67 – 100 %) gibt es keine Hinweise auf positive oder negative Trends.

Für die Entwicklung der Fallzahlen in den nächsten fünf Jahren wird daher der langjährige Mittelwert für die Jahre 2010 – 2020 fortgeschrieben (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Abschätzung der Entwicklung der Fallzahlen invasiv/mechanischer Beatmung und Sedierung bis zum Jahr 2026

Jahr	Zahl der invasiv/mechanisch beatmeten, erwachsenen Patienten	Zahl der invasiv/mechanisch beatmeten, erwachsenen Patienten mit Sedierung (67 – 100 % der invasiv beatmeten, erwachsenen Patienten)
2019	244.547 ^a	163.846 – 244.547
2020	244.233 ^a	163.636 – 244.233
2021	~248.004 ^b	~166.163 – 248.004
2022	~248.004 ^b	~166.163 – 248.004
2023	~248.004 ^b	~166.163 – 248.004
2024	~248.004 ^b	~166.163 – 248.004
2025	~248.004 ^b	~166.163 – 248.004
2026	~248.004 ^b	~166.163 – 248.004

^a Wert ermittelt aus (69), vgl. Abbildung 3-2
^b Fortschreibung des langjährigen Mittelwerts für die Jahre 2010 – 2020

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran	~166.163 – 248.004	~146.418 – 218.535

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Schätzung der Zielpopulation von Isofluran (Sedaconda) wird die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Fallzahl für invasive Beatmung sowie der Anteil der Patienten mit Sedierung zugrunde gelegt. Es wird angenommen, dass sich die Fallzahl für invasive Beatmung in Deutschland zukünftig im Bereich des langjährigen Mittelwerts der Jahre 2010 bis 2020 bewegen wird, sodass diese Zahlen als Basis für die Bestimmung der Zielpopulation von Isofluran (Sedaconda) herangezogen werden.

Die jährliche Fallzahl invasiv beatmeter, erwachsener Patienten betrug im Mittel der Jahre 2010 – 2020 gemäß Angaben von DESTATIS (fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik) $n = 248.004$ (69, 70).

Unter Verwendung des anhand der Literatur abgeschätzten Anteils der sedierten Patienten an den Fällen invasiver Beatmung (67 bis 100 %) ergibt sich eine Anzahl von etwa 166.163 bis 248.004 Personen pro Jahr als Zielpopulation von Isofluran (Sedaconda).

Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf den neuesten verfügbaren Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (81, 82). Demnach waren am 31.12.2020 in Deutschland 88,1 % der Bevölkerung in der GKV versichert (73.274.000 GKV-Versicherte / 83.155.031 Einwohner). Unter Verwendung dieses Prozentsatzes ergibt sich eine Anzahl von 146.418 bis 218.535 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die entsprechende Berechnung ist in einer Excel-Tabelle und als pdf-Datei dem Dossier beigelegt (83).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Isofluran (Sedaconda)	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht quantifizierbar	~146.418 – 218.535

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Zahl der Patienten der Gesamtpopulation und beträgt etwa 146.418 – 218.535 (in der GKV) basierend auf dem langjährigen Mittelwert der Jahre 2010 bis 2020. Die Herleitung dieser Zahl ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Erkrankung, Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind den aktuellen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Die Identifikation der entsprechenden Literatur erfolgte mittels einer orientierenden Suche, vornehmlich unter Verwendung von PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Des Weiteren finden Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.3 – 3.2.5 zur Ermittlung der Zielpopulation beruhen auf einer Abfrage bei der frei zugänglichen Datenbank Genesis-online von DESTATIS, auf frei zugänglichen Daten des RKI sowie auf Sekundärliteratur, die mittels einer orientierenden Literatursuche in PubMed identifiziert wurde. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (81) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (82) errechnet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sedana Medical AB. Fachinformation Sedaconda, Stand September 2021. 2021.
2. AWMF. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz (2017). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0211_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
3. Barr J, Fraser G, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Critical Care Medicine*. 2013;41(1):263-306.
4. 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.
5. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26):2506-17.
6. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol*. 2012;4:53-63.
7. Weinert CR, Calvin AD. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2007;35(2):393-401.
8. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, et al. Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials. *Anesthesia and analgesia*. 2017;124(4):1190-9.
9. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit

- patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;166(10):1338-44.
10. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA. 2003;289(22):2983-91.
 11. Robinson BR, Berube M, Barr J, Riker R, Gélinas C. Psychometric analysis of subjective sedation scales in critically ill adults. Crit Care Med. 2013;41(9 Suppl 1):S16-29.
 12. Meiser A, Groesdonk HV, Bonnekesel S, Volk T, Bomberg H. Inhalation Sedation in Subjects With ARDS Undergoing Continuous Lateral Rotational Therapy. Respiratory Care. 2018;63(4):441-7.
 13. Ferrière N, Bodenes L, Bailly P, L'Her E. Shortage of anesthetics: Think of inhaled sedation! J Crit Care. 2021(63):104-5.
 14. Kapp CM, Zaeh S, Niedermeyer S, Punjabi NM, Siddharthan T, Damarla M. The Use of Analgesia and Sedation in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. Anesthesia and analgesia. 2020;131(4):e198-e200.
 15. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. Intensive Care Medicine. 2015;41(12):2039-56.
 16. Staudacher DL, Hamilton S-K, Duerschmied D, Biever PM, Zehender M, Bode C, et al. Isoflurane or propofol sedation in patients with targeted temperature management after cardiopulmonary resuscitation: A single center study. J Crit Care. 2018;45:40-4.
 17. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Propofol Baxter 20 mg/ml MCT Emulsion zur Injektion/Infusion, Stand November 2019 (2019). Verfügbar unter: https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-11/propofol_20_fs.pdf. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
 18. 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/analgesiedierung/>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
 19. Kliniken Nordoberpfalz AG. Verfahrensanweisung Analgosedierung beim intubierten Patienten. 2019.
 20. 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.
 21. 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.

22. Elisabeth Krankenhaus Dorsten. SOP Inhalative Sedierung. 2019.
23. SLK-Kliniken Heilbronn GmbH. SOP Analgesie und Sedierung. 2018.
24. SLK-Kliniken. Zentrum für AINS, Klinikum am Gesundbrunnen. Verfahrensweisung Analgosedation. 2021.
25. Flensburger Kliniken. Flensburger Leitlinien für die Anästhesie. 2018.
26. Schwarzwald-Baar Klinikum. Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin. SOP Sedierung auf ICU. 2020.
27. EvK Castrop-Rauxel. SOP Analgosedierung auf der Intensivstation 2018.
28. Christophorus Kliniken Coesfeld Dülmen Nottuln. Verfahrensweisung Analgosedierungsmanagement beim Erwachsenen. 2020.
29. BG Klinikum Duisburg. Standard Analgosedierung auf der Intensivstation. 2018.
30. Stiftung Hospital Zum Heiligen Geist. Verfahrensweisung Sedierung, Delir, Schmerz, Agitation. 2021.
31. Klinikum Memmingen. SOP Analgesie, Sedierung und Delirmanagement. 2020.
32. Universitätsklinikum des Saarlands. Arbeitsanweisung Analgesie, Sedierung und Delirtherapie. 2019.
33. Universitätsklinikum Düsseldorf. Verfahrensweisung Sedierung, Analgesie und Delirmanagement. 2019.
34. Vivantes Klinikum Spandau. SOP Analgosedierung. 2021.
35. Klinikum Westmünsterland. Verfahrensweisung Analgosedierung. 2017.
36. St Marienkrankenhaus Ludwigshafen. Analgosedierung Operative Intensivstation. 2019.
37. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Critical Care*. 2015;19(1):398.
38. 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.
39. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*. 2007;11(6):R124.

40. Ethypharm GmbH. Fachinformation Dexmedetomidin Ethypharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand August 2020 (2020). Verfügbar unter: <https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/sites/2/2020/11/FI-Dexmedetomidin-2020-08.pdf>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
41. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J, Investigators ftD. Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit: A Post Hoc Analysis of the DOLOREA Study. *Anesthesiology*. 2009;111(6):1308-16.
42. Sottile PD, Albers D, Higgins C, McKeehan J, Moss MM. The Association Between Ventilator Dyssynchrony, Delivered Tidal Volume, and Sedation Using a Novel Automated Ventilator Dyssynchrony Detection Algorithm. *Critical care medicine*. 2018;46(2):e151-e7.
43. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):962-71.
44. Barr J, Egan Talmage D, Sandoval Nancy F, Zomorodi K, Cohane C, Gambus Pedro L, et al. Propofol Dosing Regimens for ICU Sedation Based upon an Integrated Pharmacokinetic– Pharmacodynamic Model. *Anesthesiology*. 2001;95(2):324-33.
45. Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, Park GR. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1991;8(1):21-7.
46. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The Use of Continuous IV Sedation Is Associated With Prolongation of Mechanical Ventilation. *Chest*. 1998;114(2):541-8.
47. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):1471-7.
48. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). 2015.
49. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2010). 2010.
50. 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.
51. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al. Daily Sedation Interruption in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients Cared for With a Sedation Protocol: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;308(19):1985-92.

52. L'Her E, Lenaig D, Pili R, Prat G, Tonnelier J-M, Lefevre M, et al. Feasibility and Potential Cost/Benefit of Routine Isoflurane Sedation Using an Anesthetic-Conserving Device: a Prospective Observational Study. *Respiratory Care*. 2008;53(10):1295-303.
53. Toledo-Medina C, Rodriguez-Capitán M, Guerrero-Oriach Jose L, Ramirez-Fernandez A, Malo-Manso A, Escalona-Belmonte J, et al. Sedation with Inhaled Anaesthetics in Intensive Care Units: Intravenous Route is not the Only Way. *Journal of Medical Diagnostic Methods*. 2013;2(4):1000133.
54. 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.
55. Ethypharm GmbH. Fachinformation Midazolam Ethypharm Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung, Stand August 2020 (2020). Verfügbar unter: https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/sites/2/2021/06/FI-Midazolam-Ethypharm-Kalceks-5mg_ml-Injektions-Infusionsl%C3%B6sung.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
56. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics*. 2018;57(12):1539-58.
57. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 Is Responsible for Interindividual Variability of Propofol Hydroxylation by Human Liver Microsomes. *Anesthesiology*. 2001;94(1):110-9.
58. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical pharmacokinetics*. 2017;56(8):893-913.
59. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2000;14(2):261-9.
60. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. Renal Effects and Metabolism of Isoflurane in Man. *Anesthesiology*. 1974;40(6):536-42.
61. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. *Critical care clinics*. 1995;11(4):887-902.
62. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1992;47(9):768-74.
63. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Medicine*. 1992;18(7):415-21.
64. AWMF. Addendum (Expertenmeinung) Sedierung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 in der Intensivmedizin (2021). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_I

- [intensivmedizin/001-012add_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf](#). Zugriffsdatum: 03.11.2021.
65. Osterloh F. Intensivbetten: Die Kapazitäten schwinden. Deutsches Ärzteblatt. 2020;117(45):A2151.
66. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. Intensive Care Med. 2020;46(8):1563-6.
67. 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.
68. Deutsche Krankenhausgesellschaft, GKV-Spitzenverband, Verband der privaten Krankenhausversicherung, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Deutsche Kodierrichtlinien (2020). Verfügbar unter: https://www.dkgev.de/fileadmin/default/Deutsche_Kodierrichtlinien_Version_2020.pdf. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
69. DESTATIS. Auszug aus Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten (2021). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23141-0102&bypass=true&levelindex=0&levelid=1614858221834#abreadcrumb>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
70. Sedana Medical Germany GmbH. Berechnungen der Mittelwerte invasiver Beatmung. 2021.
71. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter und Verstorbener (2021). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html;jsessionid=3DEC7BD66C5C285A674DABC5940E04A4.internet101?nn=2386228. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
72. Armann JP, Diffloth N, Simon A, Doenhardt M, Hufnagel M, Trotter A, et al. Hospital Admission in Children and Adolescents With COVID-19. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(21):373-4.
73. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(9):853-62.
74. Fröhlich GM, Jeschke E, Eichler U, Thiele H, Alhariri L, Reinthaler M, et al. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. Clinical Research in Cardiology. 2021;110(7):1041-50.

75. Wissenschaftliches Institut der AOK. Corona-Pandemie im Krankenhaus: Entwicklung des Versorgungsgeschehens 2020 (2021). Verfügbar unter: https://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/hintergrund/dossier/krankenhaus/05_pk_khr_klauber_2021.pdf. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
76. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Wie wird die Sedierung bei Punktionen, Gastroskopien, Koloskopien etc. kodiert? (2021). Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/kodierfrage/Wie-wird-die-Sedierung-bei-Punktionen-Gastroskopien-Koloskopien-etc.-kodiert-OPSnbSpNr.nbsp8008/>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
77. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care*. 2005;9(2):R117-23.
78. Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2001;87(2):186-92.
79. Kim H-H, Choi SC, Ahn JH, Chae MK, Heo J, Min Y-G. Analysis of trends in usage of analgesics and sedatives in intensive care units of South Korea: A retrospective nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12126-e.
80. Richards-Belle A, Canter RR, Power GS, Robinson EJ, Reschreiter H, Wunsch H, et al. National survey and point prevalence study of sedation practice in UK critical care. *Crit Care*. 2016;20(1):355.
81. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juli 2021 (2021). Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
82. DESTATIS. Bevölkerung in Deutschland, Stichtag 31.12.2020. (2021). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
83. Sedana Medical Germany GmbH. Berechnung der Zielpopulation von Sedaconda. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-7 bis 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isofluran (Sedaconda)	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, inhalativ	Typischerweise 1	Patientenindividuell verschieden ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propofol	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, intravenös	Typischerweise 1	Patientenindividuell verschieden ^{a, b}
Midazolam	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, intravenös	Typischerweise 1	Patientenindividuell verschieden ^a
Dexmedetomidin	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, intravenös	Typischerweise 1	Patientenindividuell verschieden ^a
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>^a Die Dauer der angezeigten Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie wird nach Maßgabe des behandelnden Arztes bestimmt und ist patientenindividuell verschieden. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Angaben im Folgenden auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer von 3,8 Tagen bezogen.</p> <p>^b Die Dauer der Anwendung darf gemäß Fachinformation 7 Tage nicht überschreiten (1).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel Isofluran (Sedaconda)

Das Anwendungsgebiet von Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran ist die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Dabei ist Sedaconda ausschließlich für die Sedierung intubierter oder tracheotomierter Patienten mit gesicherten Atemwegen bestimmt (2). Eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets ist somit als invasive Beatmung zu verstehen.

Der Behandlungsmodus besteht gemäß Fachinformation in einer kontinuierlichen inhalativen Zufuhr des Wirkstoffs. Dabei sind Unterbrechungen der Sedierung nach klinischer Einschätzung möglich, zum Beispiel für Aufwachtests; diese Unterbrechungen werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Gemäß der Fachinformation bestehen keine Einschränkungen bezüglich der Behandlungsdauer (2). Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell verschieden. Es wird davon ausgegangen, dass pro Patient innerhalb eines Jahres in der Regel nur einmal eine Behandlung auf einer ITS mit mechanischer Beatmung und Sedierung benötigt wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die zVT ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin.

Im deutschen Versorgungskontext stellt im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet dar (siehe Abschnitt 3.1.2).

Propofol

Propofol ist für die Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahren im Rahmen einer Intensivbehandlung zugelassen. Der Behandlungsmodus von Propofol besteht gemäß Fachinformation in einer kontinuierlichen intravenösen Zufuhr des Wirkstoffs. Dabei sind Unterbrechungen der Sedierung nach klinischer Einschätzung möglich, zum Beispiel für Aufwachtests; diese Unterbrechungen werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Die Behandlung ist gemäß Fachinformation auf eine Anwendungsdauer von 7 Tagen eingeschränkt (1). Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell verschieden. Es wird davon ausgegangen, dass pro Patient innerhalb eines Jahres in der Regel nur einmal eine Behandlung auf einer ITS mit invasiver Beatmung und Sedierung benötigt wird.

Midazolam

Midazolam ist für die Sedierung von Erwachsenen auf der Intensivstation zugelassen. Der Behandlungsmodus von Midazolam besteht gemäß Fachinformation in einer kontinuierlichen intravenösen Zufuhr des Wirkstoffs. Dabei sind Unterbrechungen der Sedierung nach klinischer Einschätzung möglich, zum Beispiel für Aufwachtests; diese Unterbrechungen werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Die Behandlungsdauer ist gemäß Fachinformation nicht eingeschränkt (3), sie ist patientenindividuell verschieden. Es wird davon ausgegangen, dass pro Patient innerhalb eines Jahres in der Regel nur einmal eine Behandlung auf einer ITS mit invasiver Beatmung und Sedierung benötigt wird.

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist zugelassen für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis –3 nach der RASS). Der Behandlungsmodus von Dexmedetomidin besteht gemäß Fachinformation in einer kontinuierlichen intravenösen Zufuhr des Wirkstoffs. Dabei sind Unterbrechungen der Sedierung nach klinischer Einschätzung möglich, zum Beispiel für Aufwachtests; diese Unterbrechungen wer-

den im Folgenden nicht berücksichtigt. Die Behandlungsdauer mit Dexmedetomidin ist nicht eingeschränkt, gemäß Fachinformation liegen allerdings keine Erfahrungen zur Anwendung über einen Zeitraum von mehr als 14 Tagen vor; die Anwendung des Arzneimittels über diesen Zeitraum hinaus sollte laut Fachinformation regelmäßig neu bewertet werden (4). Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell verschieden. Es wird davon ausgegangen, dass pro Patient innerhalb eines Jahres in der Regel nur einmal eine Behandlung auf einer ITS mit invasiver Beatmung und Sedierung benötigt wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Isofluran (Sedaconda)	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, inhalativ	Patientenindividuell verschieden ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Propofol	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, intravenös	Patientenindividuell verschieden ^a
Midazolam	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, intravenös	Patientenindividuell verschieden ^a
Dexmedetomidin	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Kontinuierlich, intravenös	Patientenindividuell verschieden ^a
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>^a Die Dauer der angezeigten Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie wird nach Maßgabe des behandelnden Arztes bestimmt und ist patientenindividuell verschieden. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Angaben im Folgenden auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer von 3,8 Tagen bezogen.</p>			

Die Behandlungsdauer ist bei der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie patientenindividuell verschieden und entscheidend abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung und dem Genesungsprozess.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Therapiekosten werden im Folgenden die Angaben auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer von 3,8 Tagen bezogen. Gemäß Daten des Statistischen Bundesamtes (5) beträgt die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der ITS in Deutschland 3,8 Tage (8.081.460 Belegungstage dividiert durch 2.131.216 Behandlungsfälle in der intensivmedizinischen Versorgung in Krankenhäusern in Deutschland). Der Wert ist der bestverfügbare Näherungswert aus offiziellen deutschen Quellen, um die durchschnittliche Behandlungsdauer

im vorliegenden Anwendungsgebiet darzustellen und wird als plausibel erachtet; präzisere Zahlen liegen nicht vor.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isofluran (Sedaconda)	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Patientenindividuell verschieden ^a	Typischerweise 3 mL/h Maximal 14 mL/h	Patientenindividuell verschieden ^a Für 3,8 Tage: 273,6 bis 1.276,8 mL
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propofol	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Patientenindividuell verschieden ^a	0,3 bis 4,0 mg Propofol/kg Körpergewicht/h	Patientenindividuell verschieden ^a Für 3,8 Tage: 2.106,7 bis 28.089,6 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Midazolam	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Patientenindividuell verschieden ^a	0,03 bis 0,2 mg/kg Körpergewicht/h	Patientenindividuell verschieden ^a Für 3,8 Tage: 210,7 bis 1.404,5 mg
Dexmedetomidin	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Patientenindividuell verschieden ^a	0,2 bis 1,4 µg/kg Körpergewicht/h	Patientenindividuell verschieden ^a Für 3,8 Tage: 1.404,5 bis 9.831,4 µg
^a Die Dauer der angezeigten Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie wird nach Maßgabe des behandelnden Arztes bestimmt und ist patientenindividuell verschieden. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Angaben für den Jahresverbrauch auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer von 3,8 Tagen bezogen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel Isofluran (Sedaconda)

Die Angaben zu Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran beruhen auf der Fachinformation (2).

Zu Beginn erfolgt das Befüllen der Wirkstoffleitung mit 1,2 mL Isofluran, gefolgt von der Titration der Dosis und der Einstellung einer kontinuierlichen Spritzenpumpenlaufrate, die an das Atemminutenvolumen (AMV) des Patienten angepasst werden muss. Eine Steigerung des AMV bedarf einer Steigerung der Spritzenpumpenlaufrate, um die endtidale Isofluran-Konzentration und die Sedierungstiefe aufrechtzuerhalten. Die Spritzenpumpenlaufrate muss dabei unter Berücksichtigung des Alters und des Gesundheitszustandes des Patienten sowie zentral wirkender Begleitmedikation justiert werden. Gemäß Fachinformation beträgt die typische Spritzenpumpenlaufrate zum Erreichen der Zielsedierungstiefen von –1 bis –4 auf der RASS etwa 0,4 mL/h pro Liter AMV, was bei einem AMV von 7 L einer typischen

Spritzenpumpenlaufrate von 3 mL/h entspricht. Die Spritzenpumpenlaufrate kann bei Bedarf auf bis zu 14 mL/h gesteigert werden.

Der Verbrauch von Isofluran zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie ist patientenindividuell verschieden. Im Folgenden wird der Verbrauch von Isofluran vereinfachend anhand der Erhaltungsdosis dargestellt, Anfluten und Dosistitration werden vernachlässigt. Pro Tag beträgt der Verbrauch von Isofluran 72 mL (mit einer typischen Spritzenpumpenlaufrate von 3 mL/h), maximal 336 mL (mit der maximal empfohlenen Spritzenpumpenlaufrate von 14 mL/h). Unter Annahme einer durchschnittlichen Sedierungsdauer von 3,8 Tagen beträgt der Jahresverbrauch von Isofluran pro Patient 273,6 mL (mit einer typischen Spritzenpumpenlaufrate von 3 mL/h), maximal 1.276,8 mL (mit der maximal empfohlenen Spritzenpumpenlaufrate von 14 mL/h).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin.

Im deutschen Versorgungskontext stellt im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet dar (siehe Abschnitt 3.1.2).

Propofol

Die Angaben zu Propofol beruhen auf der Fachinformation (1). Zur Sedierung von beatmeten Patienten während der Intensivbehandlung sollte Propofol als kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Die Dosis richtet sich nach der erforderlichen Tiefe der Sedierung. Normalerweise werden bei Dosierungen im Bereich von 0,3 bis 4,0 mg Propofol/kg Körpergewicht/h die gewünschten Sedierungstiefen erreicht. Darüber hinausgehende Dosierungen werden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Der Verbrauch von Propofol zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie ist patientenindividuell verschieden. Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen in Deutschland von 77 kg (6) ergibt sich ein Verbrauch von 554,4 bis 7.392 mg Propofol pro Tag. Unter Annahme einer durchschnittlichen Sedierungsdauer von 3,8 Tagen beträgt der Jahresverbrauch von Propofol pro Patient 2.106,7 bis 28.089,6 mg Propofol.

Midazolam

Die Angaben zu Midazolam beruhen auf der Fachinformation (3).

Die gewünschte Sedierungstiefe wird durch schrittweise Dosiserhöhungen von Midazolam erreicht und anschließend durch eine kontinuierliche Infusion oder durch intermittierende Bolusgaben aufrechterhalten. Bei der Anwendung von Midazolam sind die klinischen Bedürfnisse sowie Gesundheitszustand, Alter und Begleitmedikation des Patienten zu berücksichtigen. Für die Erhaltungsdosis liegt der Dosisbereich zwischen 0,03 und 0,2 mg/kg/h. Bei

Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Erhaltungsdosis zu reduzieren. Die Sedierungstiefe muss regelmäßig überprüft werden. Bei langfristiger Sedierung kann sich eine Gewöhnung einstellen, sodass eine Steigerung der Dosis erforderlich sein kann.

Der Verbrauch von Midazolam zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie ist patientenindividuell verschieden. Im Folgenden wird der Verbrauch von Midazolam vereinfachend anhand der Erhaltungsdosis dargestellt, die Aufsättigungsdosis zu Beginn wird vernachlässigt. Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen in Deutschland von 77 kg (6) ergibt sich ein Verbrauch von 55,44 bis 369,6 mg Midazolam pro Tag. Unter Annahme einer durchschnittlichen Sedierungsdauer von 3,8 Tagen beträgt der Jahresverbrauch von Midazolam pro Patient 210,7 bis 1.404,5 mg.

Dexmedetomidin

Die Angaben zu Dexmedetomidin beruhen auf der Fachinformation (4).

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,2 bis 1,4 µg/kg/h, um die gewünschte Sedierungstiefe gemäß dem individuellen Ansprechen zu erreichen. Die Höchstdosis von 1,4 µg/kg/h sollte nicht überschritten werden.

Der Verbrauch von Dexmedetomidin zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie ist patientenindividuell verschieden. Unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen in Deutschland von 77 kg (6) und der Spanne von 0,2 bis 1,4 µg/kg/h ergibt sich ein Verbrauch von 369,6 bis 2.587,2 µg Dexmedetomidin pro Tag. Unter Annahme einer durchschnittlichen Sedierungsdauer von 3,8 Tagen beträgt der Jahresverbrauch von Dexmedetomidin pro Patient 1.404,5 bis 9.831,4 µg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
	Wirkstoff	Bezeichnung	PZN	
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isofluran (Sedaconda)	Isofluran 100 % 6 × 100 mL	17559674	629,97 €	593,94 € [1,77; 34,26; 0; 0]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Propofol	<i>Konzentration 5 mg/mL</i>			
	PROPOFOL Lipuro 5 mg/ml Emuls.z.Inj.o.Inf.Glasamp. 5 × 20 mL	204079	19,85 €	17,66 € [1,77; 0,42; 0; 0]
	<i>Konzentration 10 mg/mL</i>			
	DISOPRIVAN 1% Applikat. Set 1 × 50 mL	7588338	26,07 €	22,40 € [1,77; 0,71; 1,19 ;0]
	DISOPRIVAN 1% Infusionsflaschen 5 × 20 mL	2139541	32,34 €	29,56 € [1,77; 1,01; 0; 0]
	DISOPRIVAN 1% Infusionsflaschen 1 × 50 mL	3653062	23,09 €	20,75 € [1,77; 0,57; 0; 0]
	PROPOFOL 1% 10 mg/1ml MCT Fres.Em.z.Inj.u.Inf.Dsfl. 10 × 50 mL	194323	114,91 €	108,21 € [1,77; 4,93; 0; 0]
	PROPOFOL 1% 10 mg/1ml MCT Fres.Em.z.Inj.u.Inf.Dsfl. 10 × 20 mL	2204586	59,92 €	51,96 € [1,77; 2,32; 3,87; 0]
	PROPOFOL 1% 10 mg/1ml MCT Fres.Em.z.Inj.u.Inf.Dsfl. 10 × 20 mL	16661502	59,92 €	55,83 € [1,77; 2,32; 0; 0]
PROPOFOL 1% 10 mg/1ml MCT Fres.Em.z.Inj.u.Inf.G-Amp 5 × 20 mL	4121887	32,34 €	29,49 € [1,77; 1,01; 0,07; 0]	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
PROPOFOL 1% 10 mg/1ml MCT Fres.Em.z.Inj.u.Inf.G-Amp 10 × 10 mL	4352411	38,83 €	33,54 € [1,77; 1,32; 2,2; 0]
PROPOFOL Baxter 10 mg/ml MCT Emul.z.Inj./Inf.Dsfl. 10 × 50 mL	16225451	104,01 €	92,66 € [1,77; 4,41; 5,17; 0]
PROPOFOL Baxter 10 mg/ml MCT Emul.z.Inj./Inf.Dsfl. 5 × 20 mL	16225445	28,51 €	25,82 € [1,77; 0,83; 0,09; 0]
PROPOFOL Fres.MCT 10 mg/ml Em.z.Inj./Inf.Fertigspr. 1 × 50 mL	15824824	26,07 €	22,17 € [1,77; 0,71; 0; 1,42]
PROPOFOL Lipuro 1% 10 mg/ml Emu.z.Inj.o.Inf.Gl.Amp. 5 × 20 mL	583912	35,88 €	30,97 € [1,77; 1,18; 1,96; 0]
PROPOFOL Lipuro 1% 10 mg/ml Emu.z.Inj.o.Inf.Gl.Amp. 10 × 10 mL	13348874	39,37 €	31,70 € [1,77; 1,34; 2,24; 2,32]
PROPOFOL Lipuro 1% 10 mg/ml Emuls.z.Inj.o.Inf.Dsfl. 10 × 100 mL	5703947	261,74 €	228,23 € [1,77; 11,90; 19,83; 0,01]
PROPOFOL Lipuro 1% 10 mg/ml Emuls.z.Inj.o.Inf.Dsfl. 10 × 50 mL	5703930	121,28 €	114,28 € [1,77; 5,23; 0; 0]
PROPOFOL Lipuro 1% 10 mg/ml Emuls.z.Inj.o.Inf.Dsfl. 10 × 20 mL	9777517	60,73 €	52,66 € [1,77; 2,36; 3,93; 0,01]
PROPOFOL Lipuro 1% 10 mg/ml Emuls.z.Inj.o.Inf.Dsfl. 1 × 100 mL	583935	35,88 €	30,97 € [1,77; 1,18; 1,96; 0]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
	PROPOFOL Lipuro 1% 10 mg/ml Emuls.z.Inj.o.Inf.Dsfl. 1 × 50 mL	583929	23,15 €	19,85 € [1,77; 0,57; 0,96; 0]
	<i>Konzentration 20 mg/mL</i>			
	DISOPRIVAN 2% Applikat. Set Fertigspritzen 1 × 50 mL	1313244	41,67 €	36,03 € [1,77; 1,45; 2,42; 0]
	PROPOFOL 2% 20 mg/1ml MCT Fres.Em.z.Inj.u.Inf.Dsfl. 10 × 50 mL	194346	217,26 €	205,70 € [1,77; 9,79; 0; 0]
	PROPOFOL Baxter 20 mg/ml MCT Emul.z.Inj./Inf.Dsfl. 10 × 50 mL	16225468	195,01 €	179,35 € [1,77; 8,73; 5,16; 0]
	PROPOFOL Lipuro 2% 20 mg/ml Emuls.z.Inj.o.Inf.Dsfl. 10 × 50 mL	5703953	231,53 €	219,30 € [1,77; 10,46; 0; 0]
Midazolam	<i>Konzentration 1 mg/mL</i>			
	MIDAZOLAM Accord 1 mg/ml 5 ml Injekt.-/Infus.-Lsg 10 × 5 mL	65850	19,55 €	17,38 € [1,77; 0,40; 0; 0]
	MIDAZOLAM B.Braun 1 mg/ml 5ml Mini- Pl.connect Amp. 20 × 5 mL	9312422	43,99 €	38,05 € [1,77; 1,56; 2,61; 0]
	MIDAZOLAM Hameln 1 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Amp. 10 × 5 mL	5918501	19,18 €	17,02 € [1,77; 0,39; 0; 0]
	MIDAZOLAM Hameln 1 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Ds 1 × 50 mL	10168781	18,17 €	16,06 € [1,77; 0,34; 0; 0]
	MIDAZOLAM HEXAL 5 mg/5 ml Injektionslösung 5 × 5 mL	5568254	15,67 €	13,68 € [1,77; 0,22; 0; 0]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
MIDAZOLAM PANPHARMA 1 mg/ml Injektionslösung Amp. 10 × 5 mL	16200238	21,92 €	18,77 € [1,77; 0,52; 0,86; 0]
MIDAZOLAM Ratiopharm 5 mg/5 ml Inj.-Lsg.Ampullen 10 × 5 mL	4921783	21,50 €	18,40 € [1,77; 0,50; 0,83; 0]
MIDAZOLAM Ratiopharm 5 mg/5 ml Inj.-Lsg.Ampullen 5 × 5 mL	4921777	16,23 €	13,80 € [1,77; 0,25; 0,41; 0]
MIDAZOLAM Ratiopharm 50 mg/50 ml Inj.-Lsg.Ds 1 × 50 mL	787810	18,96 €	16,81 € [1,77; 0,38; 0; 0]
MIDAZOLAM Rotexmedica 1 mg/ml Injektionslösung 10 × 5 mL	828064	21,92 €	18,77 € [1,77; 0,52; 0,86; 0]
MIDAZOLAM SUN 1 mg/ml Inj.-/Inf.- L.i.e.Fertigspr. 1 × 50 mL	15735842	29,69 €	27,03 € [1,77; 0,89; 0; 0]
<i>Konzentration 2 mg/mL</i>			
MIDAZOLAM Hameln 2 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Amp. 5 × 25 mL	4465322	39,37 €	36,26 € [1,77; 1,34; 0; 0]
MIDAZOLAM Hameln 2 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Ds 1 × 50 mL	4467367	22,36 €	20,05 € [1,77; 0,54; 0; 0]
MIDAZOLAM PUREN 2 mg/ml 100mg Ds 1 × 50 mL	11356421	23,84 €	21,46 € [1,77; 0,61; 0; 0]
MIDAZOLAM PUREN 2 mg/ml 50mg Gl.Amp.Inj/Inf.o.Rekt. 5 × 25 mL	11356415	45,86 €	42,25 € [1,77; 1,65; 0; 0,19]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
MIDAZOLAM Ratiopharm 100 mg/50 ml Inj.-Lsg.Ds 1 × 50 mL	787827	22,97 €	20,63 € [1,77; 0,57; 0; 0]
MIDAZOLAM SUN 2 mg/ml Inj.-/Inf.- L.i.e.Fertigspr. 1 × 50 mL	15735859	31,73 €	28,98 € [1,77; 0,98; 0; 0]
<i>Konzentration 5 mg/mL</i>			
MIDAZOLAM Accord 5 mg/ml 1 ml Injekt.- /Infus.-Lsg. 10 × 1 mL	65896	19,33 €	17,17 € [1,77; 0,39; 0; 0]
MIDAZOLAM Accord 5 mg/ml 10 ml Injekt.- /Infus.-Lsg. 10 × 10 mL	69144	62,08 €	57,89 € [1,77; 2,42; 0; 0]
MIDAZOLAM Accord 5 mg/ml 3 ml Injekt.- /Infus.-Lsg. 10 × 3 mL	68245	28,39 €	25,80 € [1,77; 0,82; 0; 0]
MIDAZOLAM B.Braun 5 mg/ml 10ml Mini-Plasco connect 20 × 10 mL	9312439	131,32 €	114,33 € [1,77; 5,71; 9,51; 0]
MIDAZOLAM B.Braun 5 mg/ml 1ml Glas Inj.Inf.o.Rekt.L 10 × 1 mL	7028651	22,62 €	19,38 € [1,77; 0,55; 0,92; 0]
MIDAZOLAM B.Braun 5 mg/ml 3ml Glas Inj.Inf.o.Rekt.L 10 × 3 mL	1045022	33,78 €	29,13 € [1,77; 1,08; 1,80; 0]
MIDAZOLAM Ethypharm Kalceks 5 mg/ml Inj.-/Inf.- Lsg. 10 × 1 mL	15568597	17,37 €	15,30 € [1,77; 0,30; 0; 0]
MIDAZOLAM Ethypharm Kalceks 5 mg/ml Inj.-/Inf.- Lsg. 10 × 3 mL	16820515	26,98 €	24,45 € [1,77; 0,76; 0; 0]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
MIDAZOLAM Ethypharm Kalceks 5 mg/ml Inj./Inf.-Lsg. 10 × 10 mL	16169824	57,69 €	53,71 € [1,77; 2,21; 0; 0]	
MIDAZOLAM Hameln 5 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Amp. 10 × 1 mL	5918518	19,69 €	17,51 € [1,77; 0,41; 0; 0]	
MIDAZOLAM Hameln 5 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Amp. 10 × 3 mL	5918524	28,58 €	25,98 € [1,77; 0,83; 0; 0]	
MIDAZOLAM Hameln 5 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Amp. 10 × 10 mL	16679034	62,82 €	54,49 € [1,77; 2,46; 4,10; 0]	
MIDAZOLAM Hameln 5 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Amp. 5 × 10 mL	3760906	36,45 €	33,47 € [1,77; 1,21; 0; 0]	
MIDAZOLAM Hameln 5 mg/ml Inj./Inf.o.Rekt.Lsg.Amp. 5 × 18 mL	3761082	51,84 €	48,13 € [1,77; 1,94; 0; 0]	
MIDAZOLAM HEXAL 15 mg/3 ml Injektionslösung 5 × 3 mL	886423	20,09 €	17,89 € [1,77; 0,43; 0; 0]	
MIDAZOLAM HEXAL 5 mg/1 ml Injektionslösung 5 × 1 mL	886452	15,62 €	13,63 € [1,77; 0,22; 0; 0]	
MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ml Injektionslösung Amp. 10 × 1 mL	16200244	21,92 €	18,77 € [1,77; 0,52; 0,86; 0]	
MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ml Injektionslösung Amp. 10 × 3 mL	16200250	32,39 €	27,92 € [1,77; 1,01; 1,69; 0]	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ml Injektionslösung Ds 5 × 10 mL	16200267	42,45 €	36,71 € [1,77; 1,49; 2,48; 0]	
MIDAZOLAM PUREN 5 mg/ml 90mg Inj./Inf.o.Rekt.L.Gl.A. 5 × 18 mL	11356450	65,38 €	61,03 € [1,77; 2,58; 0; 0]	
MIDAZOLAM Ratiopharm 15 mg/3 ml Inj.-Lsg.Ampullen 10 × 3 mL	4921748	31,18 €	26,86 € [1,77; 0,96; 1,59; 0]	
MIDAZOLAM Ratiopharm 15 mg/3 ml Inj.-Lsg.Ampullen 5 × 3 mL	4921530	20,40 €	17,45 € [1,77; 0,44; 0,74; 0]	
MIDAZOLAM Ratiopharm 5 mg/1 ml Inj.-Lsg.Ampullen 10 × 1 mL	4921760	21,36 €	18,28 € [1,77; 0,49; 0,82; 0]	
MIDAZOLAM Ratiopharm 5 mg/1 ml Inj.-Lsg.Ampullen 5 × 1 mL	4921754	15,79 €	13,41 € [1,77; 0,23; 0,38; 0]	
MIDAZOLAM Rotexmedica 5 mg/ml Injektionslösung 10 × 1 mL	828070	21,92 €	18,77 € [1,77; 0,52; 0,86; 0]	
MIDAZOLAM Rotexmedica 5 mg/ml Injektionslösung 10 × 3 mL	828093	32,39 €	27,92 € [1,77; 1,01; 1,69; 0]	
MIDAZOLAM Rotexmedica 5 mg/ml Injektionslösung 5 × 10 mL	828118	42,45 €	36,71 € [1,77; 1,49; 2,48; 0]	
Dexmedetomidin	<i>Konzentration 100 µg/mL</i>			
DEXDOR 100 µg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionlsg 5 × 2 mL	9264410	146,97 €	128,00 € [1,77; 6,45; 10,75; 0]	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
DEXDOR 100 µg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionlsg. 25 × 2 mL	9264427	690,60 €	602,83 € [1,77; 32,25; 53,75; 0]	
DEXDOR 100 µg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionlsg. 4 × 4 mL	9264433	228,50 €	199,21 € [1,77; 10,32; 17,20; 0]	
DEXDOR 100 µg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionlsg. 4 × 10 mL	9264456	554,71 €	484,14 € [1,77; 25,80; 43,00; 0]	
DEXMEDETOMIDIN Accord 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.-Lsg. 5 × 2 mL	16633977	105,86 €	98,37 € [1,77; 4,50; 0; 1,22]	
DEXMEDETOMIDIN Accord 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.-Lsg. 5 × 10 mL	16634043	428,27 €	406,70 € [1,77; 19,80; 0; 0]	
DEXMEDETOMIDIN Ethy.100 µg/ml K.z.Her.e.Inf.-Lsg. 5 × 2 mL	16224055	105,85 €	99,58 € [1,77; 4,50; 0; 0]	
DEXMEDETOMIDIN Ethy.100 µg/ml K.z.Her.e.Inf.-Lsg. 25 × 2 mL	16224061	485,09 €	460,82 € [1,77; 22,50; 0; 0]	
DEXMEDETOMIDIN Ethy.100 µg/ml K.z.Her.e.Inf.-Lsg. 4 × 4 mL	16797348	137,48 €	129,71 € [1,77; 6,00; 0; 0]	
DEXMEDETOMIDIN Ethy.100 µg/ml K.z.Her.e.Inf.-Lsg. 4 × 10 mL	16797354	339,77 €	322,40 € [1,77; 15,60; 0; 0]	
DEXMEDETOMIDIN EVER Pharma 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.L 5 × 2 mL	13574754	105,86 €	99,59 € [1,77; 4,50; 0; 0]	
DEXMEDETOMIDIN EVER Pharma 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.L 5 × 4 mL	13574760	175,41 €	165,84 € [1,77; 7,80; 0; 0]	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
	DEXMEDETOMIDIN EVER Pharma 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.L. 5 × 10 mL	13574777	428,27 €	406,70 € [1,77; 19,80; 0; 0]
	DEXMEDETOMIDIN EVER Valinject 100 µg/ml K.H.Inf.L. 5 × 4 mL	16632162	282,86 €	246,69 € [1,77; 12,90; 21,50; 0]
	DEXMEDETOMIDIN EVER Valinject 100 µg/ml K.H.Inf.L. 5 × 10 mL	16632179	689,99 €	602,30 € [1,77; 32,22; 53,70; 0]
	DEXMEDETOMIDIN Mylan 100 µg/ml K.z.Her.e.Inf.-Lsg. 25 × 2 mL	15202933	554,71 €	484,14 € [1,77; 25,80; 43,00; 0]
	DEXMEDETOMIDIN Ratiopharm 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.L. 25 × 2 mL	11584493	554,71 €	522,84 € [1,77; 30,10; 0; 0]
	DEXMEDETOMIDIN Ratiopharm 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.L. 4 × 4 mL	14323735	183,27 €	173,33 € [1,77; 8,17; 0; 0]
	DEXMEDETOMIDIN Ratiopharm 100 µg/ml K.z.H.e.Inf.L. 4 × 10 mL	14323741	441,62 €	419,42 € [1,77; 20,43; 0; 0]
<p>AVP: Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (Taxe-VK), Stand 01.11.2021 (zVT) bzw. zur Markteinführung (Sedaconda), PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>^a in Klammern angegeben sind der Apothekenabschlag sowie die Herstellerrabatte aufgeführt wie von der Lauer-Taxe mit dem Stand 01.11.2021 ausgegeben: [Apothekenabschlag in €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V in €; Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in €; Rabatt durch Preismoratorium gemäß §130a Abs. 3b SGB V in €]</p> <p>Sortierung nach Konzentration und innerhalb einer Konzentration alphabetisch nach Handelsnamen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-9 dargestellten Wirkstärken und Packungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin werden dazu herangezogen, um in Abschnitt 3.3.5 die Jahrestherapiekosten zu berechnen.

In Tabelle 3-9 sind die Apothekenverkaufspreise (AVP) gemäß Lauer-Taxe für alle mit Stand 01.11.2021 verfügbaren Arzneimittel dargestellt, für Sedaconda der AVP zur Markteinführung. Dabei werden jeweils nur die Arzneimittel mit dem betreffenden Wirkstoff berücksichtigt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Festbeträge bestehen nicht.

Zur Ermittlung der GKV-Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechend den Angaben in der Lauer-Taxe vom AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V
- Rabatt durch Preis moratorium gemäß §130a Abs. 3b SGB V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isofluran (Sedaconda)	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propofol	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Midazolam	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Dexmedetomidin	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Das Anwendungsgebiet von Sedaconda mit dem inhalativen Wirkstoff Isofluran besteht in der Sedierung mechanisch beatmelter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Sedaconda sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin erfolgt somit ausschließlich stationär. Die (Zusatz-)Kosten für die Anwendung der Arzneimittel einschließlich aller damit im Zusammenhang stehenden Kosten wie Geräte, Verbrauchsmaterialien etc. werden im Rahmen des Fallpauschalenkatalogs anhand von *Diagnosis Related Groups* (DRG) erstattet.

Die relevanten DRGs sind patientenindividuell verschieden und hängen insbesondere von der zugrundeliegenden Indikation für die Sedierung ab. Für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie gibt es keine eigene DRG. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können somit nicht dargestellt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Isofluran (Sedaconda)	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Propofol	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Midazolam	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Dexmedetomidin	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isofluran (Sedaconda)	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	296,97 bis 1.286,87 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	296,97 bis 1.286,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Propofol	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	42,22 bis 520,12 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	42,22 bis 520,12 €
Midazolam	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	23,93 bis 151,92 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	23,93 bis 151,92 €
Dexmedetomidin	Mechanisch beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	129,71 bis 806,00 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	129,71 bis 806,00 €

Zur Darstellung der Jahrestherapiekosten für Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin werden folgende Annahmen getroffen:

- Die Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell verschieden. Für den Vergleich der Kosten wird der Verbrauch gemäß Tabelle 3-8 mit einer durchschnittlichen Sedierungsdauer von 3,8 Tagen zugrunde gelegt. Es gelten die in Abschnitt 3.3.2 dargestellten vereinfachenden Annahmen für den Verbrauch.
- Die Kosten werden jeweils für die wirtschaftlichste Therapieoption dargestellt, mit der der benötigte Verbrauch erreicht werden kann.
 - Es wird von der kontinuierlichen Anwendung eines Wirkstoffs in *einer* Konzentration ausgegangen.

- Es wird durchgängig dasselbe Arzneimittel *eines* Herstellers eingesetzt, ggf. unter Verwendung verschiedener Gebindegrößen.
 - Bei der Berechnung der Kosten wird der Verwurf angefangener Gebinde berücksichtigt, d. h. die Kosten werden bezogen auf ganze Gebinde dargestellt.
 - Die Kosten werden für die jeweils benötigte Anzahl an Gebinden (z. B. Flaschen) kalkuliert, bei Verpackungseinheiten mit mehr als einem Gebinde wird der anteilige Preis pro Gebinde angesetzt.
 - Grundlage für die Berechnungen sind die Arzneimittelpreise gemäß Tabelle 3-9 (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V).
- Es werden nur die Arzneimittelkosten dargestellt, da sämtliche (Zusatz-)Kosten bei der Anwendung der Arzneimittel über den Fallpauschalenkatalog (DRG) erstattet werden (siehe Abschnitt 3.3.4)

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als pdf-Datei beigelegt (7).

Zu bewertendes Arzneimittel Isofluran (Sedaconda)

Das Anwendungsgebiet von Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran ist die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nur Sedaconda zugelassen, Isofluran von anderen Herstellern ist daher nicht relevant. Bei einer Anwendung für 3,8 Tage liegt der Verbrauch bei typischerweise 273,6 mL, maximal 1.276,8 mL (siehe Abschnitt 3.3.2).

Der typische Verbrauch von 273,6 mL wird unter Verwendung von 3 100-mL-Flaschen Sedaconda erreicht. Eine Verpackungseinheit mit 6 Flaschen Sedaconda à 100 mL kostet 593,94 € (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V, siehe Tabelle 3-9), 3 Flaschen kosten somit 296,97 €.

Die Obergrenze von 1.276,8 mL wird unter Verwendung von 13 100-mL-Flaschen Sedaconda erreicht. Unter Berücksichtigung der oben genannten Vorgaben kosten 13 Flaschen 1.286,87 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Propofol

Bei einer Anwendung für 3,8 Tage liegt der Verbrauch von Propofol bei 2.106,7 bis 28.089,6 mg (siehe Abschnitt 3.3.2).

Die Untergrenze von 2.106,7 mg wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von Propofol Baxter (Emulsion zur Injektion/Infusion) in einer Konzentration von 10 mg/mL erreicht, und zwar durch die Kombination von 4 Durchstechflaschen à 50 mL (PZN 16225451) und einer Durchstechflasche à 20 mL (PZN 16225445). Dabei kostet eine Verpackungseinheit mit 10

Durchstechflaschen à 50 mL 92,66 €, während eine Verpackungseinheit mit 5 Durchstechflaschen à 20 mL 25,82 € kostet (siehe Tabelle 3-9). Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten von 42,22 € für die Untergrenze des Verbrauchs.

Die Obergrenze von 28.089,6 mg wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von Propofol Baxter in einer Konzentration von 20 mg/mL erreicht, und zwar unter Verwendung von 29 Flaschen à 50 mL (PZN 16225468). Dabei kostet eine Verpackungseinheit mit 10 Durchstechflaschen 179,35 € (siehe Tabelle 3-9). Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten von 520,12 € für die Obergrenze des Verbrauchs.

Midazolam

Bei einer Anwendung für 3,8 Tage liegt der Verbrauch von Midazolam bei 210,7 bis 1.404,5 mg (siehe Abschnitt 3.3.2).

Die Untergrenze von 210,7 mg wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von Midazolam Ethypharm Kalceks in einer Konzentration von 5 mg/mL erreicht, und zwar durch die Kombination von 4 Ampullen à 10 mL (PZN 16169824) und einer Ampulle à 3 mL (PZN 16820515). Dabei kostet eine Verpackungseinheit mit 10 Ampullen à 50 mL 53,71 €, während eine Verpackungseinheit mit 10 Ampullen à 3 mL 24,45 € kostet (siehe Tabelle 3-9). Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten von 23,93 € für die Untergrenze des Verbrauchs.

Die Obergrenze von 1.404,5 mg wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von Midazolam Ethypharm Kalceks (Injektions-/Infusionslösung) in einer Konzentration von 5 mg/mL erreicht, und zwar durch die Kombination von 28 Ampullen à 10 mL (PZN 16169824) und einer Ampulle à 1 mL (PZN 15568597). Dabei kostet eine Verpackungseinheit mit 10 Ampullen à 50 mL 53,71 €, während eine Verpackungseinheit mit 10 Ampullen à 1 mL 15,30 € kostet (siehe Tabelle 3-9). Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten von 151,92 € für die Obergrenze des Verbrauchs.

Dexmedetomidin

Bei einer Anwendung für 3,8 Tage liegt der Verbrauch von Dexmedetomidin bei 1.404,5 bis 9.831,4 µg (siehe Abschnitt 3.3.2).

Die Untergrenze von 1.404,5 µg wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von Dexmedetomidin Ethypharm (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) in einer Konzentration von 100 µg/mL erreicht, und zwar durch die Verwendung von 4 Durchstechflaschen à 4 mL (PZN 16797348). Dabei kostet eine Verpackungseinheit mit 4 Durchstechflaschen à 4 mL 129,71 € (siehe Tabelle 3-9). Insgesamt ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 129,71 € für die Untergrenze des Verbrauchs.

Die Obergrenze von 9.831,4 µg wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von Dexmedetomidin Ethypharm in einer Konzentration von 100 µg/mL erreicht, und zwar durch die Verwendung von 10 Durchstechflaschen à 10 mL (PZN 16797354). Dabei kostet eine Verpackungseinheit mit 4 Durchstechflaschen à 10 mL 322,40 € (siehe Tabelle 3-9). Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten von 806,00 € für die Obergrenze des Verbrauchs.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der jährlich zu behandelnden GKV-Patienten mit Behandlungsindikation der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie wurde in Abschnitt 3.2.4 auf insgesamt ~146.418 – 218.535 Patienten in der GKV geschätzt.

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

Mit der Zulassung von Isofluran (Sedaconda) kommt die Anwendung der inhalativen Sedierung, die bisher im *Off-label-use* durchgeführt wurde, zur Marktreife. Sedaconda ist das einzige Arzneimittel mit dem Wirkstoff Isofluran mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass ein sehr hoher Anteil der inhalativen Sedierungen mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie mit Sedaconda stattfinden wird. Es steht jedoch zu erwarten, dass weiterhin ein nennenswerter Anteil der Sedierungen mit einer intravenös zu verabreichenden Therapieoption durchgeführt wird. Hierbei stellt im deutschen Versorgungskontext im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Der Versorgungsanteil von Sedaconda gegenüber allen anderen verfügbaren Sedativa lässt sich nicht quantifizieren; zur Markteinführung von Sedaconda sind keine Informationen zu den Marktanteilen verfügbar.

Kontraindikationen für Sedaconda bestehen bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Isofluran oder anderen halogenierten Inhalationsanästhetika sowie Patienten mit bekannter oder vermuteter erblich bedingter Neigung zu maligner Hyperthermie. Es kann nicht quantifiziert werden, inwieweit diese Kontraindikationen den Versorgungsanteil von Isofluran (Sedaconda) im Versorgungsalltag beeinflussen werden. Aus der Erfahrung in der bisherigen Anwendung von Isofluran in der Narkose zeigt sich, dass die Kontraindikationen nur eine untergeordnete Rolle spielen (8).

In der Zulassungsstudie SED001 ereignete sich bei 2,0 % der mit Isofluran behandelten Patienten (3/150) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (siehe

Modul 4). Entsprechend wird nicht erwartet, dass Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse den Versorgungsanteil von Sedaconda maßgeblich beeinflussen werden.

Die zu erwartenden Versorgungsanteile von Isofluran (Sedaconda) im vorliegenden Anwendungsgebiet können somit nicht umfassend quantifiziert werden; die Entwicklung der Versorgungsanteile lässt sich kaum vorhersagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssten. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie mit Isofluran (Sedaconda) behandelt werden. Ein konkreter Versorgungsanteil kann nicht geschätzt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur empfohlenen Dosierung, dem Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer wurden den Fachinformationen der oben genannten Arzneimittel entnommen (1-4).

Die Angaben zum durchschnittlichen Gewicht erwachsener Personen bezogen auf das Jahr 2017 entstammen den Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu den durchschnittlichen Körpermaßen der Bevölkerung (6).

Die Preisangaben zur Berechnung der GKV-Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Abschnitt 3.3.3) mit den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entstammen der Lauer-Taxe (<https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) mit dem Informationsstand vom 01.11.2021.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurden sowohl der errechnete Jahresdurchschnittsverbrauch aus Abschnitt 3.3.2 als auch die Arzneimittelkosten und Packungsgrößen aus Abschnitt 3.3.3 herangezogen. Die Kalkulationen sind als Excel-Tabelle wie auch als pdf-Dateien beigefügt (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Propofol Baxter 20 mg/ml MCT Emulsion zur Injektion/Infusion, Stand November 2019 (2019). Verfügbar unter: https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-11/propofol_20_fs.pdf. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
2. Sedana Medical AB. Fachinformation Sedaconda, Stand September 2021. 2021.
3. Ethypharm GmbH. Fachinformation Midazolam Ethypharm Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung, Stand August 2020 (2020). Verfügbar unter: https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/sites/2/2021/06/FI-Midazolam-Ethypharm-Kalceks-5mg_ml-Injektions-Infusionsl%C3%B6sung.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
4. Ethypharm GmbH. Fachinformation Dexmedetomidin Ethypharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand August 2020 (2020). Verfügbar unter: <https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/sites/2/2020/11/FI-Dexmedetomidin-2020-08.pdf>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
5. DESTATIS. Gesundheit. Grunddaten der Krankenhäuser 2017 (2018). Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publicationen/Downloads-Krankenhaeuser/grunddaten-krankenhaeuser-2120611177004.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
6. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (2017). Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=30612863&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=99999999&p_ityp=H&p_fid=. Zugriffsdatum: 03.11.2021.
7. Sedana Medical Germany GmbH. Kalkulationen der Jahrestherapiekosten. 2021.

8. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:93-.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Sedaconda entnommen (1).

Sedaconda darf nur von medizinischem Fachpersonal erfolgen, das vertraut ist mit der Behandlung mechanisch beatmeter Patienten, dem Applikationssystem Sedaconda ACD (*Anaesthetic Conserving Device*) und 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, Fachinformation Sedaconda).

Sedaconda darf nur über Sedaconda ACD zugeführt werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit der inhalativen Isofluran-Sedierung mit dem 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 *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS), zur Steuerung der Dosis verwendet werden. Es sollten medizinische Geräte zur Messung der abgegebenen und endtidalen Isofluran-Konzentration zur Verfügung stehen.

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

Dosierung

Vorfüllen: Zur Einleitung der Behandlung muss die Wirkstoffleitung von Sedaconda ACD mit einem Volumen von 1,2 mL befüllt werden.

Anfangsdosis und Dosierungseinstellung: Die empfohlene initiale Spritzenpumpenlaufrate beträgt 3 mL/h. Die Einstellung der Spritzenpumpenlaufrate sollte in Schritten von 0,5 – 1,0 mL/h erfolgen. Um die Sedierung schnell zu vertiefen, kann ein programmierter Bolus von 0,3 – 0,5 mL über die Pumpe gegeben werden. Normalerweise können andere Sedativa abgesetzt werden, nachdem die Behandlung mit Sedaconda begonnen hat.

Erhaltungsdosis: Die Spritzenpumpenlaufrate für ein bestimmtes Sedierungsziel muss an das Atemminutenvolumen (AMV) des Patienten angepasst werden. Eine Erhöhung des AMV erfordert in der Regel eine Erhöhung der Laufrate, um die erforderlichen endtidalen Isoflurankonzentrationen und die Sedierungstiefe aufrechtzuerhalten.

Ohne Anwendung anderer Sedativa, aber bei weiterer intravenöser Gabe von Opioiden, liegen die typischen Laufraten der Erhaltungsdosis bei ca. 0,4 mL/h pro Liter AMV, um einen RASS von -1 bis -4 zu erreichen, was einer Laufrate von ca. 3 mL/h für einen Patienten mit einem AMV von 7 L entspricht. Die Laufrate ist an das spezifische Sedierungsziel anzupassen, wobei das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten, ebenso wie eine begleitende Behandlung mit zentral wirkenden Sedativa zu berücksichtigen sind. Es können Laufraten von bis zu 14 mL/h erforderlich sein. Der Dosisbedarf erhöht sich im Laufe der Zeit normalerweise nicht, es sei denn, gleichzeitig angewendete zentral wirkende Sedativa werden während der Behandlung abgesetzt.

Die maximal empfohlene langzeitige endtidale Isofluran-Konzentration während der Sedierung beträgt 1,0 %, obwohl über kurze Zeiträume hinweg bis zu 1,5 % verwendet werden können, wie z. B. bei kurzen Maßnahmen (z. B. Umlagerungen des Patienten), die eine etwas tiefere Sedierung erfordern. Bei kurzen Eingriffen/ Maßnahmen oder um die Sedierungstiefe schnell zu erhöhen, kann ein programmierter Bolus von 0,3 – 0,5 ml über die Pumpe gegeben werden.

Bei Eingriffen, die über die Atemwege erfolgen, wie z. B. bei der Bronchoskopie, kann die Anwendung anderer kurz wirksamer Sedativa erforderlich sein, um eine angemessene Sedierung aufrechtzuerhalten.

Klinische Evaluierung der Sedierungstiefe: In den ersten zwei Stunden oder bis die angestrebte Sedierungstiefe erreicht und stabil ist, werden häufige Bewertungen der Sedierungstiefe mit einer validierten Sedierungsskala empfohlen, um die Dosis titration zu steuern. Im Anschluss ist die Sedierungstiefe mindestens alle 4 Stunden zu überprüfen.

Während einer anhaltenden neuromuskulären Blockade kann die klinische Evaluierung der Sedierungstiefe nicht ohne Weiteres beurteilt werden. Bei diesen Patienten ist die endtidale Isofluran-Konzentration entscheidend.

Besondere Patientengruppen

- **Ältere Patienten:** Bei Erwachsenen ist zunehmendes Alter mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Isofluran verbunden. Daher kann der erforderliche Dosisbedarf bei älteren Patienten geringer sein.
- **Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.
- **Eingeschränkte Leberfunktion:** Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Sedaconda. Isofluran sollte bei Patienten mit Zirrhose, einer Virushepatitis oder einer

anderen vorbestehenden Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation Sedaconda).

- Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sedaconda bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Gegenwärtig vorhandene Daten werden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation Sedaconda beschrieben, es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Sedaconda ist zur Inhalation bestimmt.

Sedaconda darf nur zusammen mit Sedaconda ACD angewendet und aus der Sedaconda Spritze abgegeben werden, die über den Sedaconda-Fülladapter befüllt wurde. Sedaconda ACD ist ein modifizierter passiver Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher (HME) und fügt als solcher dem Atemkreislauf einen Totraum hinzu. Bei der Auswahl der geeigneten Sedaconda ACD-Größe ist der Ventilationsstatus des Patienten zu berücksichtigen. Siehe hierzu die Gebrauchsanleitung, die Sedaconda ACD beiliegt.

Sedaconda sollte bei der Anwendung Raumtemperatur aufweisen. Weitere Informationen zur Verwendung des Sedaconda-Fülladapters siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation Sedaconda.

Gegenanzeigen

Sedaconda darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Isofluran oder andere halogenierte Inhalationsanästhetika. 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

Hypotonie und Atemdepression können bei Erhöhung der Isofluran-Dosis und Vertiefung der Sedierung auftreten.

Die Anwendung von Isofluran bei hypovolämischen, hypotonen oder geschwächten Patienten wurde nicht näher untersucht. Die Anwendung von Isofluran sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Für diese Patienten kann eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden.

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur kontinuierlichen Anwendung von Isofluran über mehr als 48 Stunden vor. Bei Anwendung von Isofluran über diesen Zeitraum hinaus, sollte die Notwendigkeit der Anwendung regelmäßig überprüft werden.

Während der Sedierung mit Isofluran kann der intrakranielle Druck leicht ansteigen, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation Sedaconda. Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen

Druck ist bei Anwendung von Isofluran Vorsicht geboten und der intrakranielle Druck ist bei diesen Patienten zu überwachen.

Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aus der Fachinformation betreffen folgende Gebiete:

- **Maligne Hyperthermie:** Bei empfindlichen Personen kann die Sedierung mit Isofluran einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf führen und ein klinisches Syndrom auslösen kann, das als maligne Hyperthermie bekannt ist. Dieses Syndrom äußert sich unter anderem in Form von unspezifischen Symptomen wie Muskelrigidität, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und instabilem Blutdruck. (Es ist zu beachten, dass viele dieser unspezifischen Beschwerden auch bei einer leichten Narkose, akuter Hypoxie, Sepsis, etc. auftreten können.) Eine Zunahme des Gesamtstoffwechsels kann sich in einer erhöhten Körpertemperatur zeigen (die zu Beginn oder im späteren Verlauf rasch ansteigen kann, aber normalerweise nicht das erste Anzeichen eines gesteigerten Metabolismus ist). Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck kann steigen, der Sauerstoffpartialdruck und der pH-Wert können sinken und es kann zu einer Hyperkaliämie und einem Basendefizit kommen. Zu den Behandlungsmaßnahmen zählen das Absetzen der auslösenden Mittel (z. B. Isofluran), die intravenöse Gabe von Dantrolen-Natrium und Anwendung weiterer unterstützender Maßnahmen. Hierzu gehören Intensivmaßnahmen zur Wiederherstellung einer normalen Körpertemperatur, eine Atem- und Kreislaufunterstützung, soweit angezeigt, sowie eine Regulierung des Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushalts. (Es ist die Fachinformation zu Dantrolen-Natrium i. v. hinzuzuziehen, um zusätzliche Behandlungsinformationen zu erhalten.) Als Spätkomplikation kann es zu Nierenversagen kommen.
- **Hyperkaliämie:** Die Anwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten in der postoperativen Phase. Patienten mit latenten oder offenkundigen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am stärksten gefährdet zu sein. In den meisten, jedoch nicht in allen, beobachteten Fällen wurde gleichzeitig Succinylcholin angewendet. Bei diesen Patienten waren außerdem die Kreatinkinase-Spiegel im Serum deutlich erhöht und in einigen Fällen wurde Myoglobin mit dem Urin ausgeschieden. Trotz der Ähnlichkeiten zur malignen Hyperthermie zeigte keiner dieser Patienten Anzeichen oder Symptome von Muskelsteifigkeit oder eines erhöhten Stoffwechsels. Frühzeitiges und konsequentes Behandeln der Hyperkaliämie und resistenter Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, ebenso die nachfolgende Untersuchung auf latente neuromuskuläre Erkrankungen.
- **Allgemein:** Isofluran kann eine Atemdepression verursachen, die möglicherweise durch eine anästhetische Prämedikation oder durch andere Arzneimittel mit atemdepressiver Wirkung verstärkt wird (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Sedaconda). Die Wirkung aller gewöhnlich angewandten Muskelrelaxanzien wird durch Isofluran

deutlich verstärkt, wobei die Auswirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien am stärksten ist. Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie *Myasthenia gravis* kann sich die neuromuskuläre Schwäche verstärken. Isofluran ist bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Bei der Anwendung von Allgemeinanästhetika, einschließlich Isofluran, bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist es erforderlich auf die Aufrechterhaltung einer normalen Hämodynamik zu achten, um eine Myokardischämie zu vermeiden.

Es liegen Berichte über eine QT-Verlängerung, einhergehend mit Torsade-de-pointes-Tachykardie (in Ausnahmefällen fatal), vor. Isofluran sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für eine QT-Verlängerung mit Vorsicht angewendet werden.

Berichten zufolge kann Isofluran Leberschädigungen verursachen, deren Schweregrad von einem leichten, vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme und in sehr seltenen Fällen bis hin zu einer fatalen Lebernekrose reichen kann. Es wurde weiterhin berichtet, dass sich das Risiko für eine Leberschädigung möglicherweise nach einem früheren Kontakt mit halogenierten Anästhetika erhöht, insbesondere, wenn diese frühere Exposition weniger als 3 Monate zurückliegt. Eine Zirrhose, eine Virushepatitis oder andere vorliegende Lebererkrankungen können ein Grund dafür sein, eine Sedierungsmethode ohne Anwendung von Isofluran zu wählen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen, von denen abgeraten wird:

- *Nichtselektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer*: Risiko einer Krise während der Sedierung. Die Anwendung von Isofluran sollte nach der letztmaligen Einnahme eines MAO-Hemmers 15 Tage lang vermieden werden.

Kombinationen, bei denen erhöhte Vorsicht geboten ist:

- *Beta-Sympathomimetika wie Isoprenalin und Alpha- und Beta-Sympathomimetika wie Adrenalin und Noradrenalin*: Diese dürfen während einer Sedierung mit Isofluran wegen des Risikos ventrikulärer Arrhythmien nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie zu Isofluran vs. Propofol zur Sedierung von mechanisch beatmeten Patienten, in der mehr als 80 % der Patienten in beiden Gruppen Noradrenalin erhielten, traten bei 1 von 150 mit Isofluran sedierten Patienten ventrikuläre Arrhythmien auf.
- *Indirekt wirkende Sympathomimetika (Amphetamine und ihre Derivate, Psychostimulanzien, Appetitzügler, Ephedrin und seine Derivate)*: Risiko einer

Hypertonie. Die Anwendung von Isofluran sollte nach der letztmaligen Einnahme von indirekt wirkenden Sympathomimetika idealerweise mehrere Tage vermieden werden.

- *Adrenalin bei subkutanen oder gingivalen Injektionen:* Es besteht das Risiko schwerer ventrikulärer Arrhythmien als Folge einer erhöhten Herzfrequenz. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die subkutane Infiltration von bis zu 0,25 mg (50 ml einer 1:200.000-Lösung) Adrenalin bei einem Erwachsenen von 70 kg in Abwesenheit einer koexistierenden myokardialen Hypoxie keine ventrikulären Arrhythmien auslöst.
- *Betarezeptorenblocker:* Kardiovaskuläre Kompensationsreaktionen können durch Betarezeptorenblocker beeinträchtigt werden.
- *Calciumantagonisten, insbesondere Dihydropyridin-Derivate:* Bei Patienten, die mit Calciumantagonisten behandelt werden, kann Isofluran eine ausgeprägte Hypotonie auslösen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten und Inhalationsanästhetika, inklusive Isofluran, ist aufgrund des Risikos eines additiv negativ inotropen Effekts Vorsicht geboten.
- *Opioide, Benzodiazepine und andere Sedativa:* Opioide, Benzodiazepine und andere Sedativa können zu einer Atemdepression führen und sollten daher bei gleichzeitiger Anwendung mit Isofluran mit Vorsicht angewendet werden.
- *Muskelrelaxanzien:* Die Wirkung aller gewöhnlich angewandten Muskelrelaxanzien wird durch Isofluran signifikant verstärkt, wobei die Auswirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien am stärksten ist. Neostigmin antagonisiert die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien, hat aber keinen Einfluss auf die muskelentspannende Wirkung von Isofluran.
- *Isoniazid:* Die Anwendung von Isofluran und Isoniazid kann zu einer Potenzierung der hepatotoxischen Wirkung führen.

Bezüglich **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** liefert die Fachinformation von Isofluran (Sedaconda) die folgenden Informationen:

- *Schwangerschaft:* Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Isofluran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Isofluran hat eine relaxierende Wirkung auf den Uterus mit dem potenziellen Risiko einer Uterusblutung. Isofluran sollte bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

- *Stillzeit:* 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.
- *Fertilität:* Es liegen keine Daten zur Fertilität bei der Anwendung beim Menschen vor. Tierexperimentielle Studien zeigten keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Isofluran kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Nach einer Sedierung mit Isofluran darf der Patient mindestens 24 Stunden lang kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Veränderungen im Verhalten und der geistigen Leistungsfähigkeit können bis zu 6 Tage nach einer Anaesthetie mit Isofluran anhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Patienten wieder ihre Alltagsaktivitäten aufnehmen, einschließlich dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, ein Annex IIB wurde nicht erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, ein Annex IV wurde nicht erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EU-Risk-Management-Plan (RMP) sind keine bedeutsamen Risiken aufgeführt (2). Im RMP wird darauf hingewiesen, dass nur wenige Erfahrungen zur kontinuierlichen Anwendung von Isofluran über mehr als 48 Stunden vorliegen. Bei Anwendung von Isofluran über diesen Zeitraum hinaus sollte die Notwendigkeit der Anwendung regelmäßig überprüft werden (vgl. Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf der Fachinformation zu Sedaconda (1) und dem EU-Risk-Management-Plan zu Isofluran (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sedana Medical AB. Fachinformation Sedaconda, Stand September 2021. 2021.
2. Sedana Medical AB. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Sedaconda (isoflurane). Version 1.0, Stand Juni 2020. 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-15 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

September 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-15 bei.

Nicht zutreffend.

Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet (1). Die Anwendung von Sedaconda erfolgt somit ausschließlich stationär. Positionen im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) sind daher im vorliegenden Fall nicht relevant; die (Zusatz-)Kosten für die Anwendung von

Sedaconda werden im Rahmen des Fallpauschalenkatalogs anhand von *Diagnosis Related Groups* (DRG) erstattet. Die relevanten DRGs sind patientenindividuell verschieden und hängen insbesondere von der zugrundeliegenden Indikation für die Sedierung ab.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2021 / Quartal 03 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

Das Anwendungsgebiet von Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran besteht in der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie (1). Die Anwendung von Sedaconda erfolgt somit ausschließlich stationär. Positionen im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) sind daher im vorliegenden Fall nicht relevant; die (Zusatz-)Kosten für die Anwendung von Sedaconda werden im Rahmen des Fallpauschalenkatalogs anhand von *Diagnosis Related Groups* (DRG) erstattet. Die relevanten DRGs sind patientenindividuell verschieden und hängen insbesondere von der zugrundeliegenden Indikation für die Sedierung ab.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sedana Medical AB. Fachinformation Sedaconda, Stand September 2021. 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Berlin, Stand 2021/Q3 (2021). Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf.
Zugriffsdatum: 03.11.2021.